Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie
der Universität Würzburg

Vorstand: Professor Dr. med. D. Henschler

DER EINFLUSS EINER LOKALEN INHALATIVEN DEXAMETHASONISONICOTINATTHERAPIE AUF TOXISCHE LUNGENÖDEME NACH PHOSGENVERGIFTUNG

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Peter Brand
aus Bad Neustadt

Würzburg, 4. November 1971

1972

Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie
der Universität Würzburg

Vorstand: Professor Dr. med. D. Henschler

DER EINFLUSS EINER LOKALEN INHALATIVEN DEXAMETHASONISONICOTINATTHERAPIE AUF TOXISCHE LUNGENÖDEME NACH PHOSGENVERGIFTUNG

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Peter Brand
aus Bad Neustadt

Würzburg, 4. November 1971

Referent: Professor Dr. med. D. Henschler

Korreferent: Professor Dr. med. W. Gross

Dekan: Professor Dr. med. K. H. Weis

Tag der mündlichen Prüfung: 5. 5. 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

MEINEN LIEBEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	1
B. PROBLEMSTELLUNG	11
C. DER EINFLUSS EINER LOKALEN INHALATIVEN DEXAMETHASONISONIKOTINATTHERAPIE AUF TOXISCHE LUNGENÖDEME NACH PHOSGEN-VERGIFTUNG	15
I. Methodik	15
1. Herstellung des Phosgen/Luftgemisches	15
2. Expositionsanlage	16
3. Phosgenkonzentrationsanalyse	18
4. Versuchstiere	18
5. Narkose, Tracheotomie und Intubation	19
6. Behandlungsapparaturen	21
7. Lungenödembestimmung, Berechnung, Statistik	24
8. Versuchsablauf und Behandlung	28
II. Ergebnisse	33
1. Applikation des Dexamethasonisonikotinats durch Nasenatmung bei Mäusen	33
2. Applikation des Dexamethasonisonikotinats durch Trachealtubus bei Ratten	45
3. Applikation des Dexamethasonisonikotinats durch Orotrachealtubus bei Kaninchen	58
D. DISKUSSION	60
E. ZUSAMMENFASSUNG	66
F. LITERATURHINWEISE	I

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543512_0048

A. EINLEITUNG

Verschiedene Reizgase rufen bei Inhalation toxische Lungenödeme hervor. Diese wurden besonders durch die Kampfgasmassenvergiftungen im 1. Weltkrieg als pathologische und klinische Einheit bekannt und beschrieben. Es lagen jedoch schon vorher verschiedentlich Beobachtungen über toxische Lungenödeme vor, die nach gewerblichen Vergiftungen auftraten. Auch nach dem 1. Weltkrieg kam es vereinzelt zu großen Katastrophen. Wohl am bekanntesten sind die Phosgenkatastrophe in Hamburg 1928 (HEGLER 1928), die Cleveland-Katastrophe von 1929, bei der durch verbrennende Röntgenfilme 126 Menschen am toxischen Lungenödem durch die freiwerdenden nitrosen Gase starben (STRAUB 1929) und die Chlorwolken von Walsum 1952 (BAADER 1952) und La Barre/Luisiana USA 1961 (JOYNER u. DUREL 1962).

In neuerer Zeit ergab sich wieder eine stärkere Gefährdung durch Einzelfälle industrieller Vergiftung und durch die Handhabung bestimmter Raketentreibstoffe. So berichten GERRITSEN u. BUSCHMANN (1960) und ENGLISH (1964) über verschiedene Vergiftungen durch methylenchloridhaltige, nicht brennbare Farbentferner, die unter bestimmten Voraussetzungen Phosgen erzeugen.

Weiterhin wurden bei der Firma BASF im Zeitraum von 1955 - 1966 allein 109 Phosgenvergiftungen, darunter eine mit tödlichem Ausgang festgestellt (THIESS u. GOLDMANN 1968).

Abgrenzung verschiedener Lungenödemformen

Als Lungenödem wird das Auftreten wesentlicher Mengen extravasaler Flüssigkeit in den Lungenalveolen und den nachgeschalteten Atemwegen bezeichnet. Die Ursachen können verschiedener Art sein. So kennen wir ein Lungenödem als hämodynamische Folge einer Blut-

verteilungsstörung, die durch Herzinsuffizienz unterschiedlicher Genese hervorgerufen wird. Durch Rückstau des dem Herzen angebotenen Blutes kommt es normalerweise bei Überschreitung des kritischen Druckes von 30 mm Hg in den Lungenkapillaren zur Transsudation von Blutflüssigkeit.

Eine weniger häufige Form des Lungenödems begegnet uns bei starker Erniedrigung des onkotischen Druckes des Blutes. Hierbei bewirkt der Mangel an Elektrolyten und Eiweiß einen Abfall des Druckgradienten Gewebe/Blutflüssigkeit, so daß eine normale Flüssigkeitsverteilung zwischen beiden nicht mehr aufrecht erhalten werden kann. Eine weitere Form des Lungenödems ist das zentral ausgelöste, das bei schweren Gehirnverletzungen gelegentlich auftritt.

Die letzte und hier besonders interessierende Form ist das durch Reizgase hervorgerufene toxische Lungenödem. Substanzen, die dieses verursachen können, sind von unterschiedlichster chemischer Struktur. Manche sind als Industriegifte durch gewerbliche Vergiftungen bekannt geworden, wie z. B. Ozon, nitrose Gase, Dimethylsulfat und Cadmiumoxidrauch (SPOLYAR, KEPPLER u. PORTER 1944), sowie chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Tetrachlorkohlenstoff und Äthylendichlorid, andere als Kampfstoffe wie Chlorpikrin, Chlor und Phosgen, die besonders im 1. Weltkrieg große Bedeutung erlangten. Vergiftungen mit letzterem haben im wesentlichen unsere Kenntnisse über Mechanismus und Therapiemöglichkeiten des toxischen Lungenödems begründet (UNDERHILL 1920, LAQUEUR u. MAGNUS 1921, MACPHERSON 1923).

Da in der vorliegenden Arbeit Versuche mit durch Phosgen verursachten Lungenödemen vorgenommen wurden, sei hier kurz einiges über dieses Gas gesagt. DAVY (EVERETT u. OVERHOLT 1968) synthetisierte 1812 erstmals Phosgen aus CO, Cl_2 und aktivierter Kohle bei Anwesenheit von Sonnenlicht. Es handelt sich um ein farbloses, nach faulem Heu riechendes Gas

(Summenformel $COCl_2$, spez. Gew. 1,43, Kp. 8,2°C), das in niedriger Konzentration nur geringe sofortige Reizwirkung ausübt. Hierin liegt eine besondere Gefahr, da eine ausgeprägte Warnwirkung fehlt und so die Gefährlichkeit des Gases bei akzidenteller Exposition leicht unterschätzt wird.

Die Möglichkeit der Phosgenbildung ist immer dann gegeben, wenn chlorierte aliphatische Kohlenwasserstoffe mit einer Flamme oder mit heißem Metall in Berührung kommen.

Außerdem wird beim Abbrennen von sogenannten BERGER-Mischungen (Zinkstaub, Kieselgur und Tetrachlorkohlenstoff) Phosgen frei. Auch die Benützung von bestimmten Feuerlöschgeräten mit chlorierten Kohlenwasserstoffen in geschlossenen Räumen birgt die Gefahr der Phosgenentwicklung (BIELSKI 1965).

Pathogenese des toxischen Lungenödems

Zur Erzeugung eines toxischen Lungenödems müssen die Reizstoffe den Alveolarraum erreichen können. Dies ist im Falle von Aerosolen bei einer Teilchengröße unter 5 nm möglich. Bei Gasen hängt die Schwere der Vergiftung von der Wasserlöslichkeit des schädigendens Agens ab. Je geringer diese ist, desto mehr Reizgas kann bis in den Alveolarraum vordringen und eine Entzündung hervorrufen. Der Reizstoff durchdringt hier die Alveolarmembran und bewirkt an der Lungenkapillarwand eine seröse Entzündung, die mit einer Erweiterung der Lungenendstrombahn einhergeht. Als Folge verquillt zuerst das Alveolarseptum ödematös, wodurch die Diffusionsstrecke der Atemgase stark vergrößert wird. Anfangs vermag die Lymphdrainage der Lunge diese Flüssigkeitsvermehrung durch gesteigerten Abtransport zu kompensieren. Ist dieser Mechanismus ausgeschöpft, so kommt es zur Exsudation in die Lungenalveolen, wo die Ödemflüssigkeit durch Vermischung mit Luft schaumig

wird (FLURY u. ZERNIK 1931). Exsudationsfördernd wirkt weiterhin die durch mangelnde O_2-Sättigung des Blutes reflektorisch hervorgerufene forcierte Inspirationsphase, da hierbei inspiratorisch ein höherer Unterdruck im Alveolarraum erzeugt wird. Der ödematöse Schaum blockiert zunehmend einen Großteil der atmenden Alveolaroberfläche, so daß eine weitere Hypoxie und Acidose resultieren. Dies vergrößert wieder die Kapillarpermeabilität, so daß auf Grund des entstehenden circulus vitiosus die Lunge im Ödem ertrinkt (LUISADA u. CARDI 1956). So steigt im Finalstadium das schaumige Ödem in die oberen Atemwege und verlegt Trachea, Mund und Nase.

So gut das pathologisch-anatomische Substrat des chemischen Lungenödems bekannt ist, so unbekannt ist bis heute der eigentliche biochemische Wirkungsmechanismus, der als Initialzündung dieser Vorgänge angesehen werden muß (THIESS u. GOLDMANN 1968). Die alte Vorstellung, nach der durch Hydrolyse freiwerdende Salzsäure eine Schädigung der Kapillarwand hervorrufen würde, erscheint heute nicht mehr richtig. Von verschiedenen Autoren (STOKINGER 1962) wird eine durch freie Radikale hervorgerufene Zellschädigung vermutet. Es hat sich jedoch gezeigt, daß wahrscheinlich mehrere unterschiedliche Reaktionen auf biochemischer Ebene verantwortlich zu machen sind, besonders, da auch voll abgesättigte Moleküle zur toxischen Lungenödembildung befähigt sind (HENSCHLER, HAHN u. ASSMANN 1964).

GREGORY (1970) kommt auf Grund allgemeiner theoretischer und pharmakologischer Überlegungen zu der Ansicht, daß hier ein oder mehrere spezielle Rezeptoren beteiligt sein müssen, ohne diese jedoch näher bezeichnen oder erklären zu können.

JVANHOE u. MEYERS (1964) sind der Ansicht, daß das Phosgenlungenödem neuroparalytischen Charakter trage, verursacht durch

Reflexgeschehen mit resultierender Sympaticuslähmung und schwerer Lungengefäßkontraktion.

Klinisches Bild und Verlauf

Klinisches Bild und Verlauf korrelieren gut mit den oben geschilderten pathogenetischen Vorstellungen. Nach einer charakteristischen Latenzzeit bis zu mehreren Stunden, in der höchstens Symptome von seiten der Bronchien und Konjunktiven auftreten, stellt sich langsam, wenn die Lymphdrainage versagt, als Zeichen einer Hypoxie graue Zyanose ein. Sie ist der Ausdruck einer starken Diffusionshemmung der Atemgase im Alveolarseptum, von der der Sauerstoffaustausch stärker betroffen ist als der des leichter wasserlöslichen CO_2. Da über die Chemorezeptoren das Atemzentrum erst bei stärkerer CO_2-Anreicherung stimuliert wird, sind Atemtiefe und Frequenz zunächst nicht erhöht. Erst später, bei zunehmender intraalveolärer ödematöser Schaumbildung erreicht die CO_2-Konzentration solche Werte, die die Chemorezeptoren stark stimulieren. Die Atmung wird orthopnoisch, und aus der Tiefe der Bronchien tritt schaumiges Ödem mit mehr oder weniger hämorrhagischen Beimischungen aus dem Mund. Durch die Exsudation von Körperwasser erfolgt eine starke Hämokonzentration mit Blutdruckabfall. Der Tod tritt bei letaler Vergiftung entweder an Herzinsuffizienz oder zentraler Hypoxie ein. Wird die Vergiftung infolge Therapie bzw. subletaler Gasdosis überlebt, so drohen als Spätfolgen Pneumonie, Bronchiektasen und Bronchiolitis obliterans.

Bisherige therapeutische Maßnahmen

Bei der Behandlung toxischer Lungenödeme - auch der experimentellen - wurden bisher die verschiedensten Methoden und Substanzen erprobt, die jedoch im einzelnen gesehen, noch nicht als durchschla-

gend erfolgreich bezeichnet werden können.

Im Tierexperiment versagten so kapillarabdichtende Stoffe wie Rutin, Ascorbinsäure und auch Calciumgaben (HENSCHLER 1959) und ebenso Substanzen, die über das vegetative Nervensystem auf Kapillaren und Kreislauf wirken sollen wie Ergotamin, Antihistaminika und Chlorpromazin. Dies ist insofern erklärlich, als die Lungenkapillaren eine anatomisch manifeste Schädigung durch die Reizgase erhalten haben. Lediglich intravenös verabfolgter Roßkastanienextrakt erwies sich im Tierexperiment als wirksam, ohne daß über den Wirkungsmechanismus Näheres in Erfahrung gebracht werden konnte (HENSCHLER 1963).

ANDRIEU u. Mitarb. berichteten 1959 über guten klinischen Erfolg durch Tracheotomie und künstliche Beatmung.

Auch die Sauerstoffinhalation zur Überwindung der Hypoxie ist als alleinige Maßnahme nicht ausreichend. Besonders bedenklich erscheint hier, daß reiner Sauerstoff selbst toxische Lungenödeme hervorrufen kann.

Verschiedentlich, auch in neuerer Zeit, fand experimentell und klinisch die intermittierende Überdruckbeatmung Anwendung (BARACH u. Mitarb. 1938, BARACH 1944, MALY 1970). Sie wurde als wirksames physikalisches Verfahren bei Reizgasvergiftungen beschrieben (MILLER u. SPROULE 1959, NOE 1963). Die Vorstellung über den Wirkungsmechanismus geht dahin, daß durch Anhebung des transpulmonalen Druckes in der Inspirationsphase der Ödemaustritt gebremst werden kann. Weiterhin soll die rhythmische Druckänderung zur Verstärkung der Lymphdrainage beitragen.

Bei starker Hämokonzentration soll der Aderlaß (500 ml) eine spürbare Erleichterung bringen. Auch der "unblutige" Aderlaß wird empfohlen (LAQUEUR u. MAGNUS 1921; FLURY u. ZERNIK 1931).

Nach THIESS u. GOLDMANN (1968) vermag Hexamethylentetramin prophylaktisch in hoher Dosierung (per os u. i. v.) die Phosgenwirkung im Tierversuch zu neutralisieren.

Von einer Behandlung mit schaumbrechenden Substanzen wie Alkoholen und Silikonen (z. B. Dimethylpolysiloxan) als Aerosol,ist bei schweren Vergiftungen eher ab- als zuzuraten, da die Lunge leichter in solider Ödemflüssigkeit ertrinkt als in schaumiger (HENSCHLER u. Mitarb. 1960). Auch PUNTE u. OWENS (1958) sahen bei Phosgenvergiftungen hierdurch keine Vergrößerung der Überlebensrate.

Subjektive Besserung der Beschwerden bringt jedoch die Therapie mit broncholytischen und antitussiven Substanzen, da hierdurch Hustenreiz und Bronchospasmus verhindert werden. Sedativa unterstützen diese Ruhigstellung. Die Verabfolgung von Antibiotika wirkt sich zwar nicht auf das Lungenödem aus, verhindert jedoch Spätfolgen wie Pneumonien.

HENSCHLER u. MEYER zeigten 1962 im Tierversuch, daß mit Trishydroxymethylaminomethan (THAM) i. v. eine Minderung des Lungenödems nach NO_2-Exposition möglich ist. Dies wird durch die Beseitigung der Acidose, die die Kapillarpermeabilität beeinflußt, erklärt.

Klinische und experimentelle Arbeiten berichten immer wieder über gute Beeinflussung toxischer Lungenödeme verschiedener Genese und auch der nachfolgenden Bronchiolitis obliterans durch Glucocorticoide bzw. ACTH.

Durch klinische Mitteilungen (LOWRY u. SCHUMAN 1956; GAILITIS u. Mitarb. 1958) und durch Tierversuche (PRASAD 1958) über günstige Beeinflussung des Reizgaslungenödems durch Glucocorticoide und ACTH angeregt, untersuchten HENSCHLER u.

JAKOB (1958) im Tierversuch den Einfluß von i. p. verabreichtem Prednisolon auf das durch nitrose Gase und Ozon erzeugte Lungenödem. Es zeigte sich, daß längerdauernde Vorbehandlung mit hohen Prednisolondosen und laufender Weiterbehandlung nach subletaler NO_2-Vergiftung eine wesentliche Ödemminderung bewirkt. Eine einmalige hohe Prednisolondosis blieb hier jedoch erfolglos. Bei letalen Gaskonzentrationen überlebten die vorbehandelten Tiere deutlich länger, jedoch konnte die Letalität nicht gemindert werden. Der Mechanismus von Prednisolon wurde in einem Angriff am Gefäßbindegewebsapparat vermutet.

HENSCHLER u. REICH unternahmen 1959 weitere Versuche zur Klärung des Wirkungsmechanismus der Glucocorticoide: Bei durch parenterale Vergiftungen mit Adrenalin, Ammoniumchlorid, Thioharnstoff und Chlorpikrin hervorgerufenen toxischen Lungenödemen wurden erhebliche Ödemminderungen nach hoher prophylaktischer intravenöser Prednisolonbehandlung beobachtet. Da diesen Lungenödemformen unterschiedliche Mechanismen zugrunde liegen und eine Änderung der hämodynamischen Regulation durch Prednisolon im kleinen Kreislauf ausgeschlossen werden konnte, vermutete man den Angriffspunkt der Glucocorticoide an der Endstrombahn der Lungenkapillaren im Sinne einer Permeabilitätsminderung.

VITTING (1963) zeigte, daß i.p. verabreichtes Prednisolon in hohen Dosen, bei durch Ozon und NO_2 experimentell erzeugten Lungenödemen, die Letalität vermindert und die Überlebenszeit verlängert. Die zusätzliche Vorbehandlung hiermit ergab noch deutlichere Vorteile. Außerdem wurden bei kombinierter Behandlung mit Prednisolon und Tetracyclinen Spätfolgen wie Peribronchitis und Pneumonie verhindert bzw. beseitigt.

Auch PRASAD (1958) erzielte im Tierversuch bei durch i. v. Chlorpikrinverabreichung hervorgerufenen toxischen Lungenödemen mittels ACTH und auch Prednison (4 Tage prophylaktisch) hervorragende Ergebnisse. Cortison und Hydrocortison selbst zeigten hier je-

doch keine überzeugende Wirkung.

HENSCHLER u. ROSS stellten 1961 fest, daß Prednisolon sowohl die Ödemausbildung, als auch die Proliferation, als Spätfolge toxischer NO_2-bedingter Lungenödeme hemmt.

Solche Ergebnisse wurden klinisch bestätigt, obwohl hier nicht immer eindeutig der genaue Wirkungsanteil der Steroide abgeschätzt werden kann, da sich die Therapie auch auf die althergebrachten Behandlungsmethoden stützt.

LACHNIT (1958) veröffentlichte jedoch einen Fall von frühzeitigem Absetzen einer hohen Prednisondosis nach Vergiftung durch nitrose Gase, bei dem es zum Rezidiv kam, das prompt bei erneuter Prednisongabe verschwand.

TILLING u. KNICK (1960) bestätigten die günstige Wirkung der Glucocorticoide bei toxischen Lungenödemen, die durch Inhalation von Chlor und nitrosen Gasen und durch Einnahme von E 605 verursacht wurden. Die Behandlung erfolgte mit hohen Dosen Prednisolon (1. Tag 950 mg!) über längere Zeit unter steter Dosisverringerung.

1956 berichteten LOWRY u. SCHUMAN über die Vorteile des Prednisolons bei der Therapie der sogenannten Silo-Füller-Krankheit (hervorgerufen durch nitrose Gase). Bei 2 der 4 beschriebenen Fälle konnten die Spätfolgen des Lungenödems durch Prednisongabe (30 mg/die i. m.) schlagartig gebessert werden.

Auch KLEINFELD, der 1965 über klinische Erfahrungen bei Vergiftungen mit Ozon, nitrosen Gasen, Cadmiumoxidrauch und Fluorwasserstoff berichtete, empfahl neben den herkömmlichen Methoden die Steroidtherapie.

EVERETT u. OVERHOLT referierten 1968 über einen Fall von

Phosgenvergiftung bei einem 40-jährigem Mann, der neben herkömmlicher Behandlung 200 mg Hydrocortison/Tag erhielt und bereits nach 5 Tagen symptomfrei war.

Auch bei den bei der Firma BASF aufgetretenen 109 Phosgenvergiftungen (von 1955 - 1966) wurden teilweise Solu-Decortinbehandlungen mit gutem Erfolg angewandt (THIESS u. GOLDMANN 1968).

ENGLISH (1964) brachte das durch methylendichloridhaltige Farbentferner hervorgerufene toxische Phosgenlungenödem unter Therapie von 100 mg Prednison/Tag in kurzer Zeit zur Ausheilung.

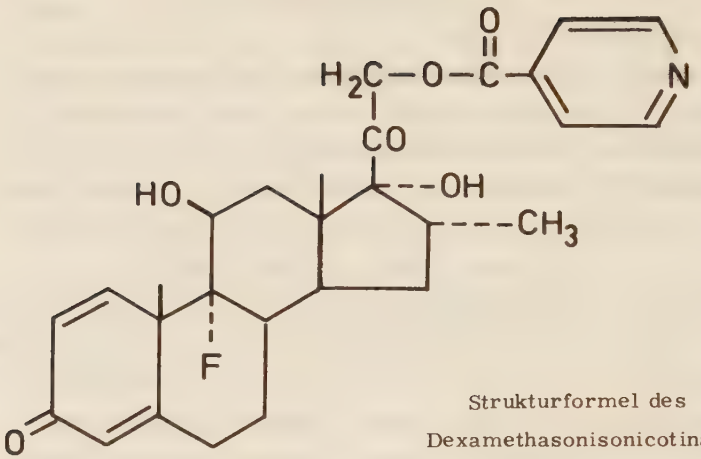
Diese Ergebnisse gaben den Anstoß zu weiteren Versuchen mit der Glucocorticoidtherapie, wie sie in der hier vorliegenden Arbeit durchgeführt wurden.

B. PROBLEMSTELLUNG

Die bisherigen klinischen und experimentellen Therapieversuche toxischer Lungenödeme beschränkten sich auf die intravenöse, intraperitoneale und orale Verabreichung von Cortison, ACTH, Prednison und Prednisolon. Um gute therapeutische Effekte zu erzielen, mußten diese Substanzen, besonders bei klinischer Behandlung, sehr hoch (bis nahezu 1000 mg Prednison/Tag) und über einen längeren Zeitraum verabreicht werden. Hieraus erwuchs, da Glucocorticoide hochdifferente Pharmaka sind, die Gefahr unerwünschter Nebenwirkungen. Wohl am bekanntesten sind, bei systemischer Anwendung, das Auftreten des Cushingsyndroms und der Osteoporose, die Manifestation eines latenten Diabetes mellitus, die verstärkte Neigung eines Ulcus ventriculi bzw. duodeni zur Perforation und - hier besonders wichtig - eine Infektresistenzminderung.

Zur Vermeidung dieser unerwünschten Wirkungen wäre eine Substanz geeignet, die eine lokale Applikation bei geringer Resorptionsquote mit hierdurch fehlender systemischer Wirkung ermöglichte, und deren antiphlogistische Eigenschaften im Vergleich zu den herkömmlichen Glucocorticoiden nach Möglichkeit stärker wären. Hierdurch könnte auch eine Dosiseinsparung erreicht werden.

Diese Voraussetzungen erfüllt das Dexamethasonisonicotinat. Nach KUSCHINSKY u. LÜLLMANN (1967) ist die antiphlogistische Eigenschaft des Dexamethasons ca. 25 mal stärker als die des Hydrocortisons und ca. 6 mal stärker als die des Prednisolons bzw. Prednisons. Durch umfangreiche pharmakologische Untersuchungen stellte ENGELHARDT (1963) fest, daß das Dexamethasonisonicotinat noch weitaus stärker antiphlogistisch wirkt als der freie Alkohol Dexamethason.



Strukturformel des
Dexamethasonisonicotinat

So war, nach parenteraler Applikation im Tierversuch, die antiproliferative Eigenschaft, geprüft am Cotton-Pellet-Test, 6 mal stärker, die antiexsudative Wirkung, geprüft mit der Granuloma-Pouch-Technik, um 2 mal und am Hühnereiweißpfotenödem der Ratte 6 - 7-fach stärker, als die der Muttersubstanz Dexamethason. Unter den Bedingungen der lokalen Applikation wies der Ester gegenüber dem freien Alkohol eine auf das 10-fache gesteigerte antiexsudative und eine nahezu 28-fache antiproliferative Wirkung auf. Bei der Prüfung der akuten und subakuten Toxizität konnte kein signifikanter Unterschied beider Substanzen festgestellt werden.

Da bei lokaler Applikation Dexamethasonisonicotinat auf Grund seiner sehr geringen Wasserlöslichkeit kaum resorbiert wird, fehlt hierbei jegliche systemische Wirkung. Umfangreiche Untersuchungen, bei der das Dexamethasonisonicotinat in Form des Dosieraerosols AUXILOSON^{R} vorlag, ergaben, daß bei lokaler inhalativer Applikation so gut wie keine Resorption erfolgte.

Zu diesem Ergebnis kamen BOTTKE u.GÜNTHNER (1964), WEIST u. Mitarb. (1966) und ZICHA u. ULRICH (1964) auf Grund des fehlenden eosinopenischen Effekts; LAUMEN (1967 u. 1968) auf Grund der 17-Ketosteroidausscheidung; WEIST u. Mitarb. (1966) auf Grund dünnschichtchromatographischer Untersuchungen des Urins nach Inhalation hoher Dosen von C_{14}-markiertem Dexamethasonisonicotinat. Das für diese Untersuchungen benützte Dosieraerosol AUXILOSON^R bzw. seine Modifikation mit 10-facher Dosisgabe wurde auch in der vorliegenden Arbeit verwendet.

Voraussetzung für die Anwendung von Corticosteroiden als Inhalat überhaupt ist eine lungengängige Teilchengröße des Wirkstoffes. Von DIRNAGL wurde das Teilchengrößenspektrum von AUXILSON^R bestimmt, und beurteilt, ob eine Tiefeninhalation möglich ist. Auf Grund mikrophotographischer Beurteilung von Sedimentationspräparaten auf Objektträgern und von Magnesiumoxidbedampften Objektträgern, die aus 10 cm Entfernung besprüht wurden, und der Berechnung der Teilchengröße aus der Fallgeschwindigkeit, kommt DIRNAGL zu der Feststellung, daß keine größeren Teilchen als 30 nm ausgestoßen werden, während die Mehrzahl der Partikel jedoch lungengängig ist (etwa 5 nm und kleiner).

Bei den Untersuchungen in der vorliegenden Arbeit wurde für die Versuche mit Mäusen das Originaldosieraerosol AUXILOSON^R der Firma Dr. KARL THOMAE G. m. b. H., das pro Dosisgabe 0,125 mg Dexamethasonisonicotinat mit Hilfe des Treibgases Frigen 113 freisetzt, verwendet. Für die Versuche mit Ratten und Kaninchen wurde eine Modifikation, die die 10-fache Dosis (1,25 mg) mittels eines weitgehend Frigen-113-freien Treibgases ausstößt, benutzt.

Es erfolgte die systematische Prüfung der Wirkung des inhalativ applizierten Dexamethasonisonicotinats auf das durch Phosgen hervorgerufene toxische Lungenödem.

Im einzelnen wurden untersucht:

Die Dosisabhängigkeit bei einmaliger und mehrmaliger Behandlung nach subletaler Phosgenvergiftung; der Einfluß einer prophylaktischen Therapie; der günstigste Behandlungszeitpunkt und die Letalitätsbeeinflussung. Außerdem wurde die zeitliche Lungenödementwicklung behandelter und unbehandelter Tiere verglichen und der Einfluß der verwendeten Aerosoltreibgase auf das Lungenödem festgestellt.

C. DER EINFLUSS EINER LOKALEN INHALATIVEN DEXAMETHASONISONICOTINATTHERAPIE AUF TOXISCHE LUNGENÖDEME NACH PHOSGENVERGIFTUNG

I. Methodik

Die Versuchsanordnung für die genau dosierte Phosgenvergiftung besteht aus 3 Teilen: Im ersten Teil wird das Phosgen-Luftgemisch bereitet, der zweite Teil dient der Tierexposition in diesem Gemisch, und der dritte der genauen Gasanalyse.

1. Herstellung von Phosgen-Luft-Gemischen (vgl. Abb. 1)

Zur Verwendung kommt reines Phosgen aus einer Stahlbombe. Zur Entnahme werden 2 Regulierventile benützt: Eines zum Flaschenverschluß V_1, das zweite V_2 - ein Nadelventil,- zur Feindosierung. Ein Glasrohr leitet das Phosgen einer TELAB-Dosierpumpe und im Nebenschluß, über einen Hahn H_1, einer Waschflasche W_1, die mit konzentrierter H_2SO_4 gefüllt ist, zu. V_2 wird so reguliert, daß geringe Phosgenmengen diese Waschflasche passieren. Hierdurch ist ein genügendes Phosgenangebot an die TELAB-Pumpe gewährleistet. Das überflüssige Phosgen wird in den Abzug geleitet. Die Dosierpumpe P ist eine geeichte Teflonpumpe der Firma TELAB G.m.b.H. für kleine Volumina mit verstellbarer Hubzahl und variierbarer Hubhöhe. Für diese Versuche arbeitet die Pumpe mit der Hubzahl 24/Minute. Die Vermischung erfolgt konstant mit 7500 l strömender Luft pro Minute. So läßt sich durch Veränderung der Hubhöhe jede gewünschte Phosgenkonzentration von 2 - 35 ppm herstellen. Die definierte Menge Phosgen verläßt die Pumpe durch ein Glasrohr und wird der Mischkugel M_1 zugeleitet. Ebenfalls dorthin strömt durch ein Rotameter R_1 Luft aus einem Kompressor. Der Luftstrom wird durch zwei hintereinandergeschaltete Ventile V_3

und V_4 konstant gehalten. Luft und Phosgen ergeben in der Mischkugel M_1 die erste Verdünnungsstufe. Der weitere Weg des Phosgen-Luft-Gemisches führt über ein Glasrohr in eine zweite Mischkugel M_2. In diese strömt über 2 weitere Rotameter R_2 und R_3 erneut Luft aus dem Kompressor. R_2 und R_3 werden ebenfalls konstant durchströmt. Die Mischkugel M_2 enthält nun das endgültige Phosgen-Luft-Gemisch, das über ein kurzes dickes Glasrohr der Expositionsanlage E zugeleitet wird.

2. Die Expositionsanlage

Die Expositionskammer E ist quaderförmig und besteht aus Glas, das an den Kanten mit Winkeleisen verkittet ist. Die Frontseite nimmt eine Türe ein. Das Dach und der Boden werden von Eisenplatten gebildet. Um eine gute Verteilung des Gemisches zu erhalten, befindet sich an der Decke der Kammer ein geschützter Ventilator mit hoher Drehzahl. Von hier aus führt auch ein Glasrohr zum Abzug, in dem das Phosgen-Luft-Gemisch verworfen wird. Der Frontseite gegenüber befindet sich ein kleines Glasrohr mit Hahn H_2, das zur Gasentnahme für die Analyse bestimmt ist. Den inneren Boden der Expositionskammer bildet eine Spanplatte, die gasdicht einen Raum von ca. 100 l aus der gesamten Kammer abtrennt, da nur deren oberer Teil wegen rascherer Durchströmung zum Versuch benötigt wird. Der unter der Spanplatte gelegene Raum wird nicht benützt. Auf ihr liegt ein Metallrost, der, auf kleinen Holzsockeln stehend, eine Unterströmung der Versuchstiere gewährleistet. Das Phosgen-Luft-Gemisch strömt in die Kammer, wird durch den Ventilator gleichmäßig verteilt, verläßt die Expositionsanlage durch das Glasrohr an deren Decke und wird im Abzug verworfen.

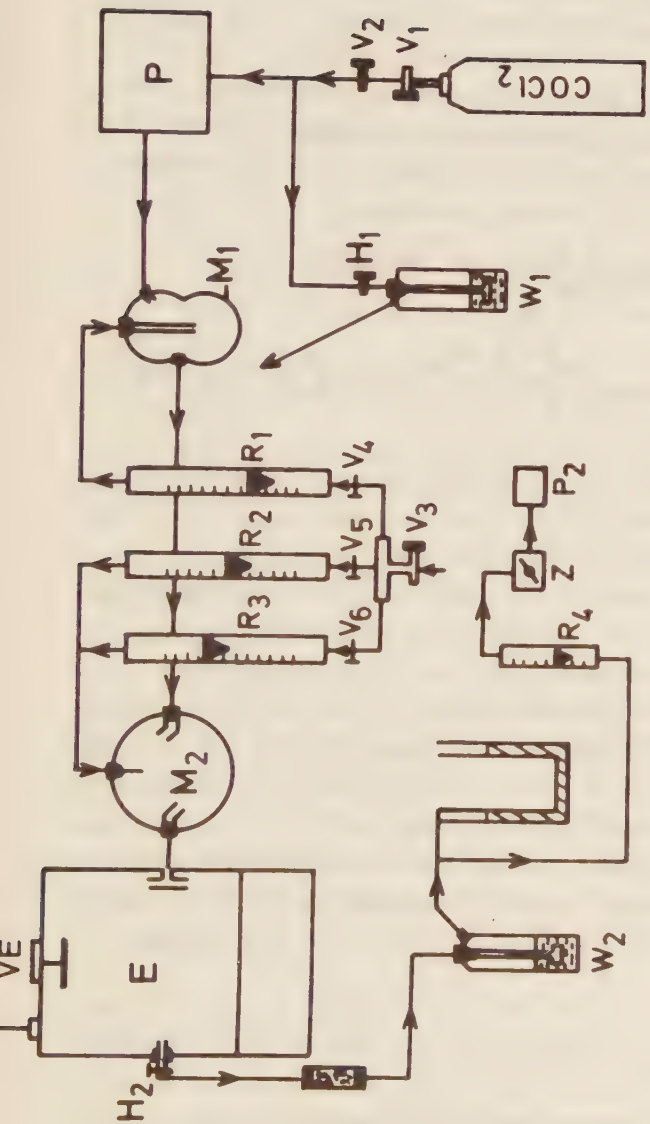
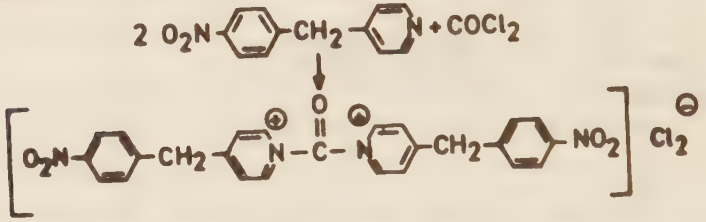


Abb. 1: Schematische Darstellung der Apparatur zur Erzeugung konstanter, strömender Phosgen-Luft-Gemische

3. Analyse des Phosgengehaltes

Zur Analyse der aktuellen Phosgenkonzentration wird mittels elektrischer Pumpe P_2 1 Liter Phosgen-Luft-Gemisch aus der Expositionskammer - mit einer Gasuhr Z gemessen - durch 20 ml einer 0,1%igen Lösung von 4 -(p)- Nitrobenzylpyridin in 4-Methyl-2-pentanol gezogen. Diese Methode wird von LAMOUROUX (1956) zur Phosgenbestimmung kleinerer Konzentrationen angegeben. Phosgen reagiert bei Zimmertemperatur mit 4-(p)- Nitrobenzylpyridin zu einem ca. 3 Stunden beständigen gelben Farbstoff:



Ist Reagenz im Überschuß vorhanden, wird die Reaktion nicht durch HCl-Bildung gestört. Die Intensität des gelben Farbstoffes ist der Phosgenkonzentration direkt proportional. Seine Extinktion wird im Photometer bestimmt. Aus einer in unserem Meßbereich linearen Eichkurve ersieht man hieraus die Phosgenkonzentration. Die Gegenwart von Feuchtigkeit würde die HCl-Bildung fördern, somit einer Farbstoffkomplexbildung entgegenwirken und die Meßgenauigkeit herabsetzen. Deshalb wird die Gasprobe zuerst durch trockenes $CaCl_2$ geleitet, das auf Grund seiner Hygroskopie die Luftfeuchtigkeit festhält. Der Farbstoffkomplex erreicht nach 15 Minuten sein Intensitätsmaximum, das ca. 3 Stunden unverändert bestehen bleibt. Die Messung erfolgt beim Extinktionsmaximum von 440 nm. Im untersuchten Meßbereich von 3 - 35 ppm beträgt die Meßgenauigkeit $\pm$ 0,1 ppm.

4. Versuchstiere

Als Versuchstiere kamen Mäuse, Ratten und eine kleine Anzahl

Kaninchen zum Einsatz.

Die Mäuse waren weibliche Tiere eines Reinzuchtstammes NMRI, bezogen vom Zentralinstitut für Versuchstierzucht Hannover, mit Gewichten von 19 - 26 g. Die überwiegende Mehrzahl wog um 22 g.

Für die Versuche mit Ratten wurden männliche Reinzuchttiere (Stamm Wistar) der Firma Bäumler, Wolfratshausen, mit Gewichten von 290 - 430 g ausgewählt. Die überwiegende Mehrzahl wog um 335 g.

Schließlich kamen männliche Rassekaninchen der Firma Bäumler, Wolfratshausen (Rasse Chinchilla), mit Gewichten von 3150 - 4250 g zum Einsatz.

Die Tiere wurden mit standardisiertem Preßfutter und Leitungswasser ad libitum gefüttert und in entsprechenden Käfigen in einem klimatisierten Raum bei 23°C und 70% relativer Feuchte gehalten.

5. Narkose, Tracheotomie und Intubation

a) Mäuse

Die Mäuse werden im Gegensatz zu Ratten und Kaninchen bei der Behandlung nicht narkotisiert, da an ihnen kein Eingriff vorgenommen werden muß. Zu ihrer Tötung erweisen sich 0,5 ml Nembutal einer 50 mg/ml enthaltenden Lösung als ausreichend. Das Nembutal wird intraperitoneal injiziert. Der Tod tritt nach ca. 2 Minuten ein. Sofort danach werden die Tiere präpariert.

b) Ratten

Nach der Phosgenvergiftung werden die Ratten für die Tracheotomie narkotisiert. Die Narkose wird mit Nembutallösung (50 mg/ml) durchgeführt. Um eine Analgesie, Arreflexie und ca. 1 Stunde anhaltende Schlafdauer zu erzielen, werden 0,1 ml/100 g Körpergewicht

intraperitoneal appliziert. Nachdem alle dem Versuch zugehörenden Ratten narkotisiert sind, wird mit der Tracheotomie begonnen.

Das Tier liegt in Rückenlage auf einem Korkbrett. Mit einer Pinzette wird das Fell über den Unterzungenbeinmuskeln angehoben und mit einem 1 cm langen Längsschnitt geöffnet. Man sieht unter dem klaffenden Schnitt die Unterzungenbeinmuskulatur, die median mit 2 Pinzetten stumpf auseinandergedrängt wird. Darunter erscheint bereits die Trachea. Sie wird mit einer Pinzette, die einen Faden gefaßt hält, unterlagert. Dieser wird durchgezogen und die Pinzette wieder entfernt. Mit dem Faden hebt man die Trachea an und schneidet sie kranial vom Faden mit einer spitzen Schere quer ein und schiebt ein PVC-Rohr von 4,5 cm Länge unter vorsichtigem Drehen etwa 1 cm tief in die Öffnung. Nun wird der Faden um Trachea und PVC-Kanüle gebunden, so daß diese weder gequetscht wird noch herausrutschen kann. Die Wunde wird mit einer Hautklemme verschlossen. Die Kanüle ragt nun etwa 3 cm heraus. Sie wird an den Behandlungskasten angeschlossen. Bei strenger Beschränkung der Präparation auf die Medianlinie treten Blutungen nicht auf. Der innere Kanülendurchmesser beträgt 0,18 cm, so daß eine Ventilation ohne Luftstau möglich ist. Das Außenmaß ist 0,28 cm. Die Kanüle verbleibt dort bis zum Tod und zur Präparation der Tiere. Zur Tötung der Ratten werden 1,5 ml derselben Nembutallösung schnell intraperitoneal injiziert. Nach etwa 5 Minuten verenden die Tiere an Atemlähmung, worauf sie sofort präpariert werden.

c) Kaninchen

Da die Intubation und die Applikation des Dosieraerosols nur kurze Zeit in Anspruch nehmen, wird hierzu ein ultrakurz wirkendes Narkotikum, das Propanidid, verabfolgt. Nach Rasieren der Ohrmuschel werden dem Kaninchen 30 mg Propanidid/kg Körpergewicht (EPONTOL^{R}) in 30 Sekunden in die Ohrvene injiziert. Die Wirkung tritt sofort ein und hält etwa 7 bis 9 Minuten an. In dieser Zeit er-

folgen Intubation und Behandlung. Das narkotisierte Tier wird in Rückenlage auf einem Holzbrett an den Extremitäten angebunden. Ein Maulspreizer aus Stahldraht, um die Ober- und Unterkieferschneidezähne gelegt, verhindert das Schließen des Maules. In starker Dorsalflexion des Kopfes wird die Zunge mit einer Pinzette vorgezogen und der Zungengrund mit einem Leuchtspatel herabgedrückt. Die Lichtquelle, eine Glühbirne, sitzt im Handgriff, der den Spatel trägt. Durch die Struktur des Kunststoffspatels wird das Licht bis zu seiner Spitze geleitet, von wo es den Rachen und Kehlkopfeingang beleuchtet. Unter Sicht wird nun ein Orotrachealtubus aus Messing von 6 mm Außen- und 4,5 mm Innendurchmesser durch den Larynx in die Trachea vorgeschoben. Der Tubus ist vorne, den anatomischen Gegebenheiten entsprechend, etwas abgebogen und das vorangehende Ende abgeschrägt und abgerundet, um keine Verletzungen an Stimmlippen und Kehlkopf zu setzen. Seine Länge beträgt 13 cm. Wenn er ca. 10 cm weit, von den Schneidezähnen aus gemessen, eingeschoben ist, sitzt er fest und dicht in der Trachea, da der Abstand Schneidezähne - Larynx 9 cm beträgt. Sein richtiger Sitz wird mit einem parallelgeschalteten Wassermanometer kontrolliert. Es schließt sich sofort die Aerosolbehandlung durch den Tubus an, nach der er entfernt wird. Zur Tötung der Tiere werden 5 ml einer 50 mg/ml enthaltenden Nembutallösung schnell in die Ohrvene injiziert. Die Wirkung tritt sofort ein. Danach erfolgt die Präparation.

6. Behandlungsapparaturen

a) Mäuse

Zur Behandlung wird jede Maus in einen ihr eng anliegenden PVC-Zylinder (Abb. 2) mit einem durchbohrten Aluminiumkopf gegeben, durch den nur das Schnäuzchen herauslugt. Die rückwärtige Seite des Zylinders wird mit einem teleskopartig eingeschobenen PVC-

Kolben verschlossen, mit dem man das Tier sanft so einengt, daß es die Schnauze durch die Bohrung des Aluminiumkopfes stecken muß, um zu atmen.

Abb. 2: PVC-Zylinder für Mäuse

Dieser wird luftdicht in den Behandlungskasten (Abb. 3) gesteckt. Er besteht aus PVC-Platten mit einem Grundriß von 27,5 x 4,3 cm, einer Höhe von 8,5 cm und einer Wandstärke von ca. 0,5 cm, an deren zwei Längsseiten zwanzig 2,6 cm große kreisförmige Löcher zur Aufnahme der Aluminiumköpfe der Mäusebehälter sind. An seinen beiden schmalen Enden befinden sich zwei weitere runde Bohrungen. Hierdurch wird wechselseitig alle 10 Sekunden eine Aerosolapplikation vorgenommen. Das Volumen des Kästchens beträgt ca. 1005 cm^3.

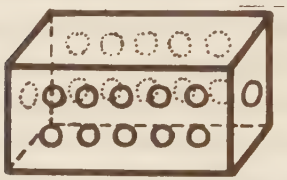


Abb. 3: Behandlungskästchen für Mäuse

b) Ratten

Um die tracheotomierten Ratten gleichzeitig und gleichmäßig das Aerosol-Luft-Gemisch atmen zu lassen, wird ein mit 10 engen, gerade die Trachealkanülen umfassenden Bohrungen versehener PVC-Behälter (Abb. 4) benützt. Er ist quaderförmig mit den Innenmaßen 47 x 14,5 x 14,5 cm. Volumen: ca. 11.400 ml. An seiner Stirnseite ist ein sich zum vollen Umfang erweiternder Pyramidenstumpf von 18,5 cm Länge angeblendet, durch dessen vorderen Abschluß das

Mikroaerosol ins Innere freigesetzt wird. Er dient nur der Verlängerung und besseren Verteilung des Aerosolstrahles. Die Bohrungen für die PVC-Kanülen befinden sich in regelmäßigem Abstand an der Oberseite des Kästchens, je 5 auf beiden Seiten. Die tracheotomierten Tiere werden durch ein Drahttablett horizontal an den Kasten herangebracht. Um das Applikationskästchen richtig zwischen Aerosolbehandlung und "Placebogabe" entlüften zu können, ist die der angeblendeten Seite gegenüberliegende Wand abschraubbar.

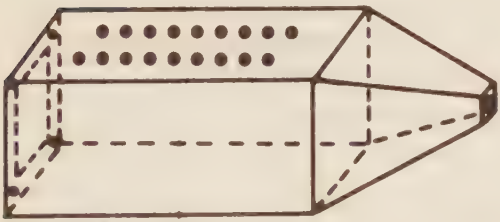


Abb. 4:
Behandlungskasten für Ratten

c) Kaninchen

Zur Aerosolbehandlung der Kaninchen über einen starren Metalltubus wird mittels eines Gummistopfens ein kurzer Glaszylinder (4 cm lang, 3 cm Durchmesser) an den Tubus angestöpselt, in dessen dem Gummistopfen gegenüberliegende Öffnung die Applikation des Aerosols erfolgt (Abb. 5). Der Glaszylinder hat seitwärts zwei mit Ventilen versehene Öffnungen, deren eine mit einem Wassermanometer zur Kontrolle des richtigen Tubussitzes und der Atmung, die andere zur intermittierenden Luftzufuhr zwischen den Aerosolstößen dient. Das Mundstück des Dosieraerosols ist luftdicht in den Glaszylinder, dem Tubus gegenüber, eingepaßt, so daß das Aerosol zwangsläufig den Orotrachealtubus passieren muß. Während der einzelnen Dosisgaben sind die Ventile geschlossen, dazwischen, um die Atmung nicht zu behindern, geöffnet. Die Dosisapplikationen erfolgen im Abstand von ca. 5 Sekunden.

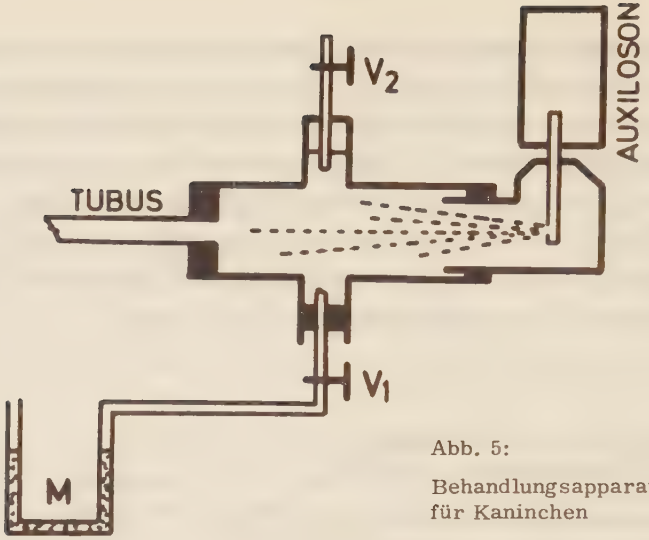


Abb. 5:

Behandlungsapparatur für Kaninchen

7. Lungenödembestimmung

Phosgenvergiftungen rufen toxische Lungenödeme hervor, die durch Vermehrung des Plasmawassers im Interstitium der Lunge, in den Alveolen und den Bronchiolen gekennzeichnet sind. In schweren Fällen finden auch Blutungen statt. Die Menge des pathologischen Trans- und Exsudates im Atmungsorgan ist ein Maß für die vorhergegangene Schädigung bzw. Vergiftung. Deshalb ist eine Bestimmung des Gesamtwassergehaltes sowohl geschädigter, als auch völlig normaler Lungen notwendig, um aus der Differenz des Wassergehaltes - streng bezogen auf die Körpergewichte - das Ausmaß der Schädigung berechnen zu können. Da die Bestimmung des Ödems bei Mäusen, Ratten und Kaninchen einschließlich der Präparation der Tiere prinzipiell gleich ist, wird hier nur die Ödembestimmung bei Ratten genau beschrieben. Nach der Tötung durch Barbiturate wird das Tier in Rückenlage auf dem Präparierbrett fixiert, die Bauchhaut und Brusthaut mittels Pinzette angehoben, median längsge-

schnitten und zipflig über den Brustkorb gegen die Schultern und das Zungenbein hin hochpräpariert. Mit Stecknadeln werden die abpräparierten Hautenden am Brett fixiert, so daß der ganze Thorax und der Hals bis zur Mandibula freiliegen. Nun wird der processus xiphoideus mit der Pinzette gefaßt, angehoben und, kaudal davon, das Epigastrium mit der Schere eröffnet. Diese durchsticht nun vorsichtig das Zwerchfell, daß die Lunge kollabiert und so vor Verletzungen ziemlich gut geschützt ist, schneidet entlang der Parasternallinien beiderseits den Thorax bis zu den Claviculae auf und durchtrennt diese. Mit der Pinzette wird das vorher schon gefaßte Xiphoid mit der ganzen durchtrennten Sternumplatte nach kranial weggezogen und mit einer Stecknadel am Präparationstisch fixiert. Nun übersieht man in ganzer Ausdehnung das Mediastinum mit dem meist noch schwach und unregelmäßig schlagenden Herzen, den großen Gefäßen und, zu beiden Seiten, den kollabierten Lungen. Am Hals ist die Trachea zu sehen. Diese wird mit der Pinzette unterkreuzt, stumpf mobilisiert und mit einer Moskitoklemme dicht unterhalb des Larynx verschlossen, so daß während der Präparation keine Ödemflüssigkeit abfließen kann. Ein Scherenschlag trennt Larynx und Trachea; diese wird mit der Klemme sanft kaudalwärts gezogen und unter steter vorsichtiger Abpräparation mit einer kleinen Schere an ihrer Dorsalseite mobilisiert. Unter leichtem Zug wird das gesamte Herz-Lungen-Paket an der Wirbelsäule entlang freipräpariert und aus dem Thorax gehoben. Ein Scherenschlag durchtrennt schließlich den Oesophagus und die Aorta in Höhe der Cardia. Das Präparat wird nun von Herz, Thymus und Oesophagus befreit, mit Fließpapier das haftende Blut abgetupft, an der Trachea auf einen Haken gespießt und mit einer Feinwaage das Feuchtgewicht bestimmt. Sofort danach wird die Lunge in der Tiefkühltruhe ($-18^{\circ}C$) eingefroren. Bei Mäusen und Ratten ist die Lunge nach 24 Stunden, bei Kaninchen nach 48 Stunden durchgefroren und wird im evakuiertem Exsikkator (10^{-1} mm Hg) über Phosphorpentoxid 24 bzw. 48 Stunden gefriergetrocknet. Auf diese Weise wird zuverlässig das gesamte

Wasser der Lunge entzogen. Anschließendes Wägen bestimmt ihr Trockengewicht. Aus der Differenz des Feucht- und Trockengewichtes berechnet sich der Wassergehalt(W) der Lunge, der auf das Körpergewicht des Tieres bezogen wird:

$$\frac{\text{Feuchtgewicht (g) - Trockengewicht (g)}}{\text{Körpergewicht/kg}} = W$$

Je größer der Wassergehalt pro Gewichtseinheit Tier ist, desto größer ist das Lungenödem.

Es wurden für die verschiedenen Tierarten bestimmt: Die Lungenwassergehalte bei unbehandelten und unvergifteten Tieren als sog. "Leerwerte", weiterhin bei vergifteten unbehandelten bzw. mit "Placebo" behandelten und bei vergifteten, mit Dexamethasonisonicotinat behandelten Tieren.

Berechnung, Statistik

Die Wassergehalte der Lungen der einzelnen Versuchsanordnungen werden nun verglichen. Als Bezug gelten die "Leerwerte", d.h. Lungenwassergehalte von normal gehaltenen Tieren, die keiner Behandlung oder Vergiftung ausgesetzt waren. Da der Wassergehalt ein Maß für die Größe des Lungenödems ist, ergibt sich aus dem Vergleich der behandelten und unbehandelten Tierlungen, unter Bezug auf den Leerwert, die prozentuale Abweichung ersterer von letzteren (Hemmung):

$$\frac{g \times H_2O \times kg^{-1}\ \text{(behandelt)} - g \times H_2O \times kg^{-1}\ \text{(unbehandelt}}{g \times H_2O \times kg^{-1}\ \text{(unbehandelt)} - g \times H_2O \times kg^{-1}\ \text{(Leerwert)}} \times 100$$

$$= \%\ \text{Hemmung}$$

Zur statistischen Sicherung der Ergebnisse der einzelnen Versuche diente die Studentverteilung:

Die Berechnung eines Mittelwertes $\bar{X}$,
die Streuung σ der Einzelwerte X,
die Bestimmung der mittleren Abweichung
des Mittelwertes ε
und des Parameters t der Studentverteilung
erfolgt für n Einzelwerte folgendermaßen:

$$\bar{X} = \frac{\sum X}{n} ;$$

$$\sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum (X-\bar{X})^2}{n-1}} ;$$

$$\varepsilon = \pm \sqrt{\frac{\sum (X-\bar{X})^2}{n \cdot (n-1)}} ;$$

$$t = \frac{X_1 - X_2}{\sqrt{\varepsilon_1^2 + \varepsilon_2^2}} ;$$

Zur statistischen Sicherung der Ergebnisse des Letalitätsversuches wurde der χ^2 Test verwendet.

Die Formeln und P - Werte zur Signifikanzbeurteilung findet man, teils in den Symbolen verändert, in Tabellen der "GEIGY - TABELLEN" (1960).

8. Versuchsablauf und Behandlung

Um vergleichbare Ergebnisse bei allen Tiergruppen zu erhalten, wurden sämtliche Versuche - soweit möglich - unter gleichen äußeren Bedingungen durchgeführt. Ein wesentlicher Faktor für die Vergleichbarkeit ist u. a. die Tageszeit, in die die einzelnen Versuche und Versuchsabschnitte fallen. So wurde insgesamt für die Phosgenvergiftung der frühe Vormittag, für die Applikation des Dexamethasonisonicotinats der späte Vormittag und für die Bestimmung des Lungenödems der Nachmittag - soweit nicht spezielle Zeitabhängigkeiten untersucht wurden - gewählt. Aus gleichen Gründen wurde außerdem im Versuchsraum auf konstante Luftfeuchtigkeit (70 % rel. Feuchte) und konstante Temperatur (23 ^{o}C) geachtet.

a) Versuchsablauf bei Mäusen

Die Tiere werden vor dem Versuch gewogen, mit Pikrinsäure gezeichnet und, ohne jegliche Auswahl zu treffen, streng zufällig - je nach Versuchsanordnung - zwei oder drei Gruppen zu je 10 Mäusen zugeteilt. Die einzelnen Tiere der verschiedenen Gruppen bringt man in die hierfür vorgesehenen kleinen Einzeldrahtkäfige, die mit einem Korkstopfen verschlossen sind. Dies dient der Verhinderung einer Aggregation während der Phosgenvergiftung. Um die verhältnismäßig große Tierzahl schnell in die Expositionsanlage bringen zu können, ohne daß ein wesentlicher Phosgenkonzentrationsverlust eintritt, werden alle Einzelkäfige in zwei Drahtkörbe gelegt, so daß sie mit einem Handgriff in die Expositionskammer geschoben werden können. Zuvor werden Anlage und Photometer in Betrieb gesetzt. Durch konstante Gasdurchströmung ist die für den Versuch benötigte Phosgenkonzentration nach etwa 30 Minuten erreicht. Nach dreimaliger zu verschiedenen Zeiten durchgeführter Überprüfung der angestrebten Phosgenkonzentration in der Expositionsanlage durch photometrische Messungen und bei Konstanz derselben, wer-

den die Käfige durch die Haupttüre in die Expositionsanlage geschoben. Ein wesentlicher Konzentrationsverlust tritt nicht ein, da die hierzu benötigte Zeit nur ca. 2 Sekunden beträgt. Nach Feststellung der Uhrzeit wird die momentane Konzentration sofort durch Entnahme einer Gasgemischprobe photometrisch bestimmt. Ein eventuell eingetretener Konzentrationsabfall läßt sich kurzfristig durch temporäre Luftdrosselung ausgleichen. Die Tiere bleiben unter Beobachtung 30 Minuten dem Phosgen-Luft-Gemisch ausgesetzt, wobei alle 5 Minuten eine Konzentrationsprüfung stattfindet. Die Phosgenkonzentration beträgt bei allen Versuchen mit Mäusen ca. 7 ppm (subletale Dosis). Danach werden sie der Anlage entnommen und mit dem Aerosol Auxiloson^{R} behandelt. Bei einzelnen Versuchen fand eine prophylaktische Behandlung direkt vor der Vergiftung, bei anderen eine prophylaktische vor und eine weitere danach statt.

Zur Behandlung läßt man die Mäuse, indem man sie am Schwanz faßt, in je einen PVC-Zylinder krabbeln und verschließt das Ende mit einem Stempel unter sanftem Zwang derart, daß am Kopfende des Zylinders das Schnäuzchen herauslugt. Es werden sowohl die nicht zu behandelnden, als auch die dem Auxiloson auszusetzenden Tiere dieser Prozedur unterworfen. Die PVC-Zylinder mit den letzteren steckt man luftdicht in die seitlichen Bohrungen des Behandlungskäfiges und sprüht in einem zeitlichen Abstand von je 10 Sekunden die zu applizierende Auxilosondosis wechselseitig an den Kopfenden ein. Es haben sich zwei Behandlungsarten ergeben: Bei einer wird der Behandlungskäfig völlig luftdicht verschlossen, so daß keine Fremdluft zutreten kann, bei der anderen bleibt eine Bohrung offen, so daß eine spontane Außenluftzufuhr zum Auxiloson-Luft-Gemisch bestehen bleibt. Insgesamt sind die Mäuse bei allen Versuchen 15 Minuten dem Aerosol ausgesetzt. Es werden immer ganze Gruppen auf einmal behandelt. Die nichtbehandelten Tiere werden aus Vergleichsgründen ebensolange in den PVC-Zylindern belassen. Sie dienen als Bezugswert. In einer weiteren Versuchsan-

ordnung, bei der die behandelnde Wirkung des Auxilosons mit der Wirkung des Aerosol-Treibgases verglichen wird, appliziert man zuerst der Kontrollgruppe das Treibgas, entfernt diese, bläst den Behandlungskäfig mit Frischluft aus und behandelt - wie oben beschrieben - die andere Gruppe mit Auxiloson^{R}. So läßt sich eine störende Überlagerung der applizierten Stoffe vermeiden.

Es wurde insgesamt bei Mäusen untersucht:

I. und II. Die Dosiswirkung bei einmaliger Behandlung sofort nach Vergiftung. (Mit und ohne Luftabschluß).

III. Die Wirkung einmaliger prophylaktischer Behandlung direkt vor der Vergiftung.

IV. Die Dosiswirkung einer einmaligen Behandlung eine Stunde nach Vergiftung.

V. Die Wirkung einmaliger prophylaktischer Behandlung direkt vor der Vergiftung, kombiniert mit einmaliger Behandlung 2 Stunden nach Phosgenexposition.

VI. Die Wirkung der Behandlung sofort nach Vergiftung und nochmaliger Behandlung 2 Stunden nach Phosgenexposition.

VII. Die Wirkung einmaliger Gabe des Treibgases sofort nach Phosgenexposition.

VIII. Die Wirkung einmaliger Auxilosonbehandlung im Vergleich zur Treibgasgabe sofort nach Vergiftung.

Sechs Stunden nach Phosgenvergiftungsende werden die Mäuse, abwechselnd ein behandeltes und ein unbehandeltes Tier, mit Nembutal getötet und präpariert.

b) Versuchsablauf bei Ratten

Nach dem Wägen und Zeichnen der Tiere und der Inbetriebsetzung der Expositionsanlage, einschließlich Vorproben - wie oben beschrieben -,werden die Ratten zu je 5 Tieren in Drahtkäfige gesetzt (insgesamt 20 Tiere pro Versuch) und 30 Minuten lang in der Expositionsanlage dem Phosgen-Luft-Gemisch in konstanter Konzentration ausgesetzt. Diese beträgt für alle Versuche mit Ratten 8,0 ppm und erzeugt bei 30-minütiger Exposition eine subletale Vergiftung. Lediglich beim Letalitätsversuch wurde eine Konzentration von 10,9 ppm verwendet. Nach der Tierentnahme aus der Expositionskammer folgt die intraperitoneale Nembutalnarkose mit sofortiger Tracheotomie sämtlicher Ratten. Es schließt sich nun, zur Ermittlung der Dosiswirkung, eine sofortige Behandlung mit verschiedenen Dosen an. Verwendet wird bei allen Versuchen mit Ratten nicht das ursprüngliche Dosieraerosol Auxiloson, sondern eine Modifikation mit 10-facher Einzeldosisgabe und einem Treibgas, das weitgehend Frigen-113-frei ist. Die Kontrollgruppe wird jeweils gleich lang und mit gleicher Treibgasdosis behandelt. Die kurzen Trachealkanülen der Tiere steckt man durch die vorgebohrten Löcher in den Behandlungskäfig, auf dem die Ratten bäuchlings, durch ein Drahtnetz gehalten, liegen. Jetzt appliziert man die gewünschte Dosis mit dem Dosieraerosol durch die am Kopfende des Käfigs angebrachte Bohrung. Alle 5 Sekunden erfolgt eine Einzelgabe. Die Verweildauer der Tiere beträgt normalerweise 5 Minuten. Anschließend legt man die Ratten in ihre gewohnten Käfige bis zur Tötung. Nach Belüftung mit Frischluft ist der Behandlungskäfig für die nächste Gruppe bereit.

Im einzelnen wurde untersucht:

1. Die Dosiswirkung bei einmaliger Behandlung sofort nach der Phosgenexposition.

2. Die Zeitpunktabhängigkeit einer günstigen Dosis nach der Vergiftung.

3. Die Änderung der Behandlungsdauer mit günstiger Dosis, mit deren Applikation sofort nach der Phosgenexposition begonnen wurde.

4. Die Intervallbehandlung, beginnend sofort nach der Phosgenvergiftung.

5. Der Einfluß des Frigen-113-freien Treibgases auf das Lungenödem.

6. Die zeitliche Ödementwicklung sofort nach Vergiftung behandelter und unbehandelter Ratten.

7. Die zeitliche Ödementwicklung 1 Stunde nach Vergiftung behandelter und unbehandelter Ratten.

8. Die Überlebenszeitverlängerung und die Letalitätsminderung einer einmaligen sofort nach Vergiftung durchgeführten Behandlung.

c) Versuchsablauf bei Kaninchen

Nach dem Zeichnen, Wägen und Rasieren der Ohren werden je 2 Kaninchen - bei Vorbereitung wie oben - in die Expositionsanlage gebracht. Sie bleiben hier 30 Minuten bei einer Phosgenkonzentration von 30 ppm. Anschließend nimmt man sie heraus und es erfolgen sofort die Propanididkurznarkose und die Intubation. Sitzt der Tubus regelrecht, so wird zuerst das Tier aus der Vergleichsgruppe mit

6 Einzeldosen des Treibgases, jeweils bei Inspiration, behandelt. Zwischen jeder Applikation liegen 3 Atemzüge mit Normalluft, die durch Öffnen des seitlichen Frischluftventiles ermöglicht werden. Danach entfernt man sofort den Orotrachealtubus, reinigt ihn innen mit Zellstoff und verfährt nun genauso mit dem zweiten Tier, das mit Dexamethasonisonicotinat in gleicher Weise behandelt wird. Nach 6 Stunden werden die Tiere getötet und die Lungen präpariert.

Es wurde der Einfluß der Aerosoltherapie auf das Lungenödem mit 7,5 mg Dexamethasonisonicotinat pro Tier untersucht.

II. Ergebnisse

1. Applikation des Dosieraerosols Dexamethasonisonicotinat durch Nasenatmung bei Mäusen

Nachdem einige klärende Vorversuche eine Wirksamkeit des Dexamethasonisonicotinat-Dosieraerosols Auxiloson vermuten ließen, folgte die Prüfung dieses Originaldosieraerosols bei Mäusen. Die Phosgenvergiftungen wurden hierbei mit ca. 7 ppm (6,9 - 7,45) 30-minütig durchgeführt. Diese Dosis ist für weibliche Mäuse subletal. Zur Überprüfung des Vergiftungseffektes läßt sich der jeweilige Lungenwassergehalt der Kontrollgruppe heranziehen. (Er beträgt durchschnittlich 12,92 g H_2O/kg Körpergewicht.)

Der Wassergehalt normaler unbehandelter und unvergifteter Lungen wurde an Hand von 10 Tieren mit 6,57 g H_2O/kg Körpergewicht bestimmt (Leerwert).

Die Behandlung der Tiere (Aufenthalt in den Plexiglaszylindern) dauerte jeweils 15 Minuten.

Zuerst wurde die Dosiswirkung ermittelt (vgl. Abb. 6).

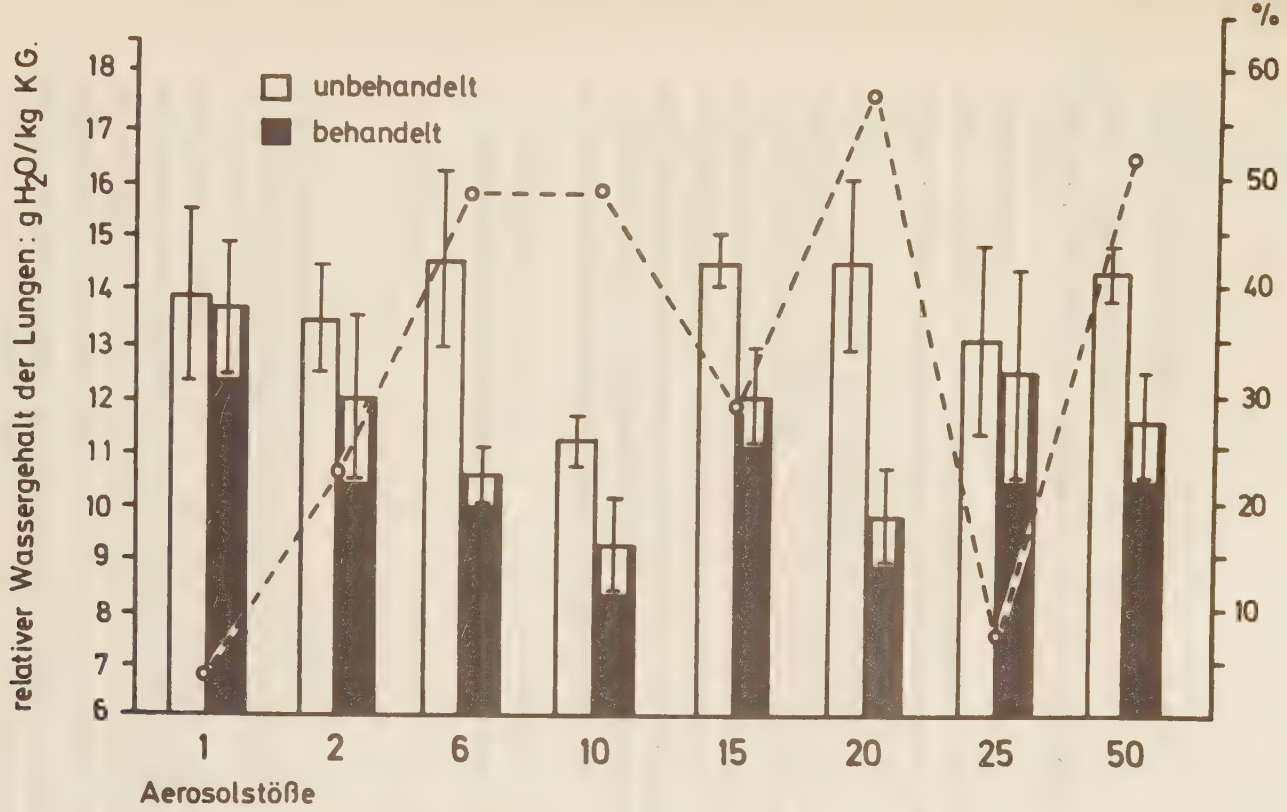


Abb. 6: Dosiswirkung bei Sofortbehandlung

Einfluß verschiedener Dosen Dexamethasonisonicotinat auf das Ödem bei Mäusen. Behandlungsbeginn sofort nach Vergiftung bei spontaner Luftzufuhr (Versuchsreihe I)

In Versuchsreihe I wurden Mäuse sofort nach der $COCl_2$ - Vergiftung mit verschiedenen Dosen Auxiloson behandelt. Berechnete man die Ödemhemmung in Prozent gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe, so fanden sich in allen Fällen Hemmungen, die bei niedriger Dosis gering waren, zunächst bei höherer Dosis anstiegen, um bei noch höherer Dosisgabe wieder abzufallen.

Die Werte betrugen im einzelnen: Versuchsreihe I

Einzeldosisgaben	Hemmung
1	1,9 %
2	21,59 %
6	48,3 %
10	47,23 %
15	29,62 %
20	57,73 %
25	7,35 %
50	32,62 %

Die Werte von 1, 2 und 25 Aerosolstößen sind mit einer gewissen Unsicherheit belastet, da sie die Signifikanzgrenzen nicht überschreiten ($p > 0,05$). Der Wert für 50 Dosisgaben liegt an der Grenze der Signifikanz ($p \approx 0,06$). Die Werte für 6, 10, 15 und 20 Einzeldosisgaben sind statistisch signifikant ($p < 0,05$). Bei obigen Versuchen war die spontane Luftzufuhr zum Behandlungskasten nicht unterbrochen.

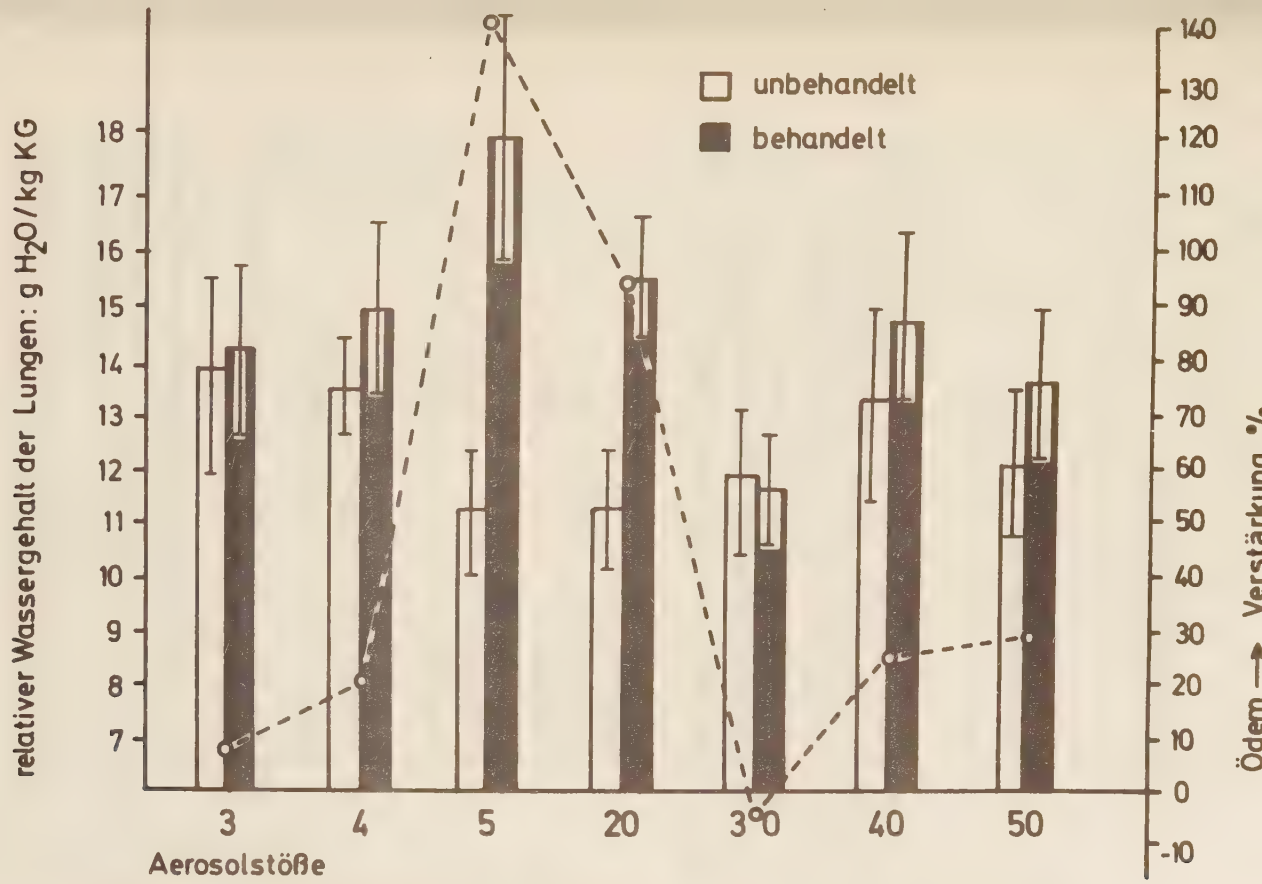


Abb. 7: Einfluß verschiedener Dosen Dexamethasonisonicotinat auf das Ödem bei Mäusen. Behandlungsbeginn sofort nach Vergiftung bei unterbrochener Frischluftzufuhr (Versuchsreihe II)

Da bemerkt wurde, daß bei völligem Luftabschluß der Mäuse während der Behandlung die Ergebnisse von vorigen verschieden waren, wurde bei dieser Versuchsanordnung ebenfalls die Dosiswirkung untersucht. Es ergaben sich, mit einer Ausnahme, die jedoch statistisch nicht signifikant ist, Ödemverstärkungen (vgl. Abb. 7).

Dosiswirkung bei Luftabschluß: Versuchsreihe II

Einzeldosisgaben	Verstärkung	
3	4,08 %	
4	19,17 %	
5	144,2 %	
20	94,33 %	
30	2,45 %	Hemmung
40	23,73 %	
50	26,84 %	

Statistisch signifikant sind die Werte für 5 und 20 Dosisgaben $p < 0,05$.

Diese Versuchsserie ist die einzige unter Luftabschluß!

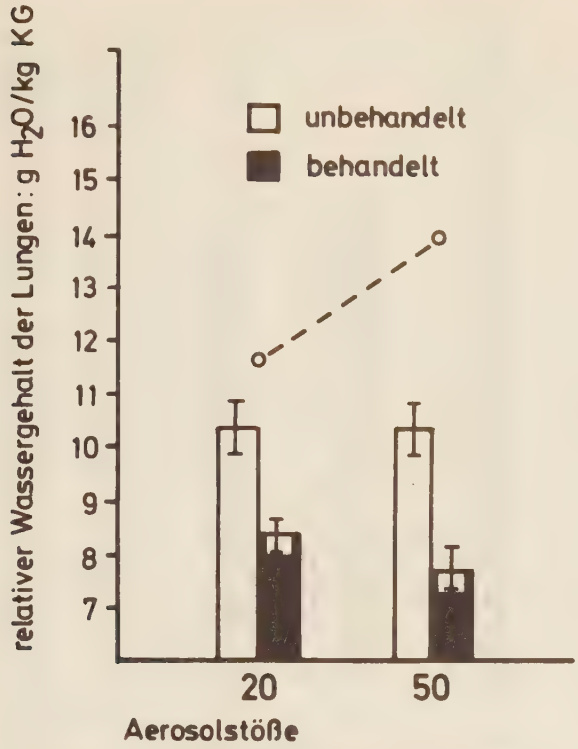
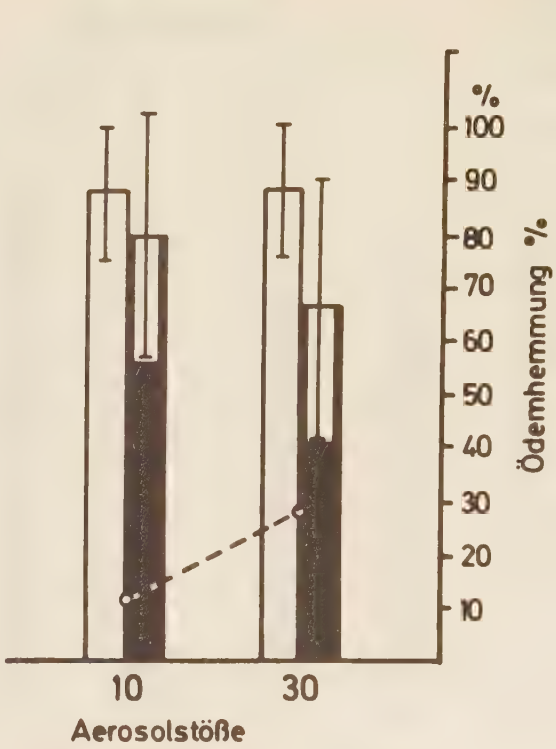


Abb. 8: Einfluß einer prophyl. Therapie mit Dexamethasonisonicotinat auf das Ödem bei Mäusen (Versuchsreihe III)



Einfluß einer prophyl. Therapie und einer 2 Stunden nach Vergiftung durchgeführten Behandlung mit Dexamethasonisonicotinat bei Mäusen. (Versuchsreihe V)

Bei der Versuchsreihe III wurden die Mäuse prophylaktisch direkt vor der Phosgenvergiftung mit 20 und 50 Auxilosoneinzelgaben behandelt. Es ergaben sich gute, statistisch hochsignifikante Ödemhemmungen (vgl. Abb. 8).

Prophylaktische Behandlung mit Auxiloson^{R}: Versuchsreihe III

Einzeldosisgaben	Hemmung
20 ($p < 0,005$)	55,87 %
50 ($p < 0,001$)	80,15 %

Zur Feststellung des günstigsten Zeitpunktes für die Aerosoltherapie wurde die Wirkung des Dexamethasonisonicotinat mit sich in der Versuchsreihe I als günstig erwiesenen Dosen, jedoch 1 Stunde nach der Vergiftung, ermittelt (vgl. Abb. 9).

Versuchsreihe IV

Einzeldosisgaben nach 1 Stunde:	Hemmung
5	47,8 %
10	27,06 %
15	1,61 %
20	4,32 %

Trotz fehlender statistischer Signifikanz ($p > 0,05$) läßt sich feststellen, daß diese Behandlung gegenüber der in Versuchsreihe I (sofort nach Phosgenvergiftung) keine Vorteile bringt.

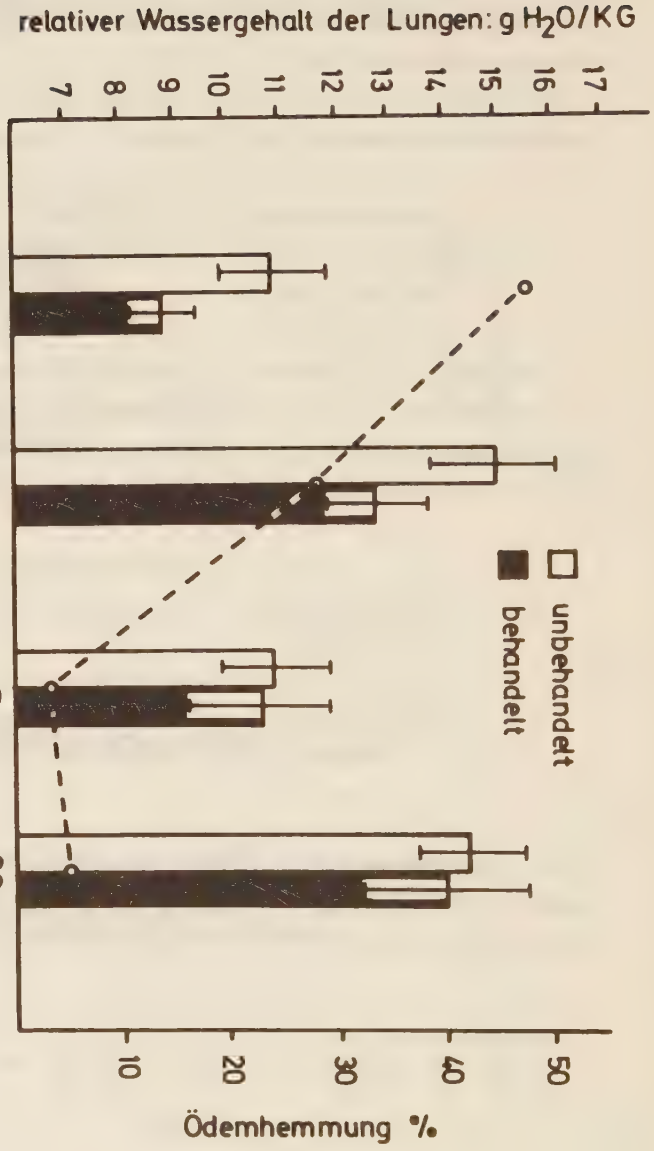


Abb. 9: Einfluß verschiedener Dosen Dexamethasonisonicotinat auf das Ödem bei Mäusen.

Behandlungsbeginn eine Stunde nach Vergiftung

(Versuchsreihe IV)

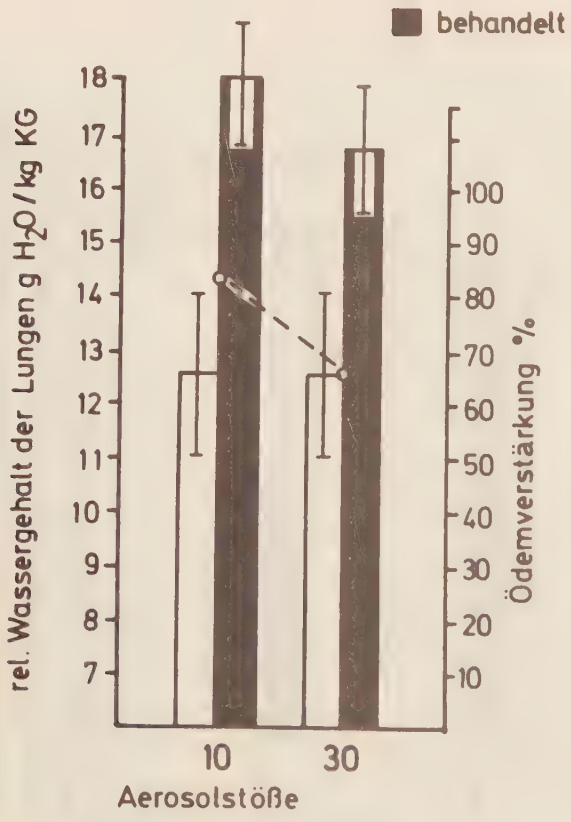
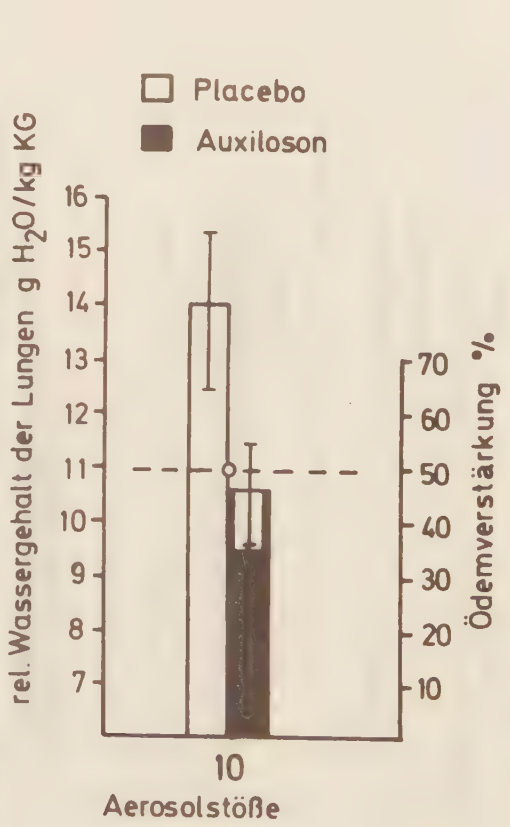


Abb. 10: Einfluß einer Dexamethasonisonicotinattherapie sofort nach Vergiftung sowie 2 Stunden danach auf das Ödem bei Mäusen.

(Versuchsreihe VI)



Vergleich der Wirkung des Auxilosons mit der seines Treibgases auf das Ödem. Therapie sofort nach Vergiftung

(Versuchsreihe VIII)

Auch die prophylaktische Behandlung, die für sich allein gute Ergebnisse brachte (Versuchsreihe III), in Kombination mit einer 15-minütigen Behandlung 2 Stunden nach der Phosgenexposition (Versuchsreihe V) brachte keine überzeugenden Resultate (Abb. 8). Die Ödemhemmung war hier gering und statistisch nicht zu sichern ($p > 0,05$).

Versuchsreihe V:

Einzeldosisgaben	Hemmung
prophylaktisch 10 u. 2 Stunden nach Vergiftung weitere 10	10,69 %
prophylaktisch 30 u. 2 Stunden nach Vergiftung weitere 30	26,97 %

Wurde die Behandlung sofort nach der Phosgenvergiftung und 2 Stunden später nochmals durchgeführt (Versuchsreihe VI), so zeigte sich eine Ödemverstärkung (Abb. 10).

Versuchsreihe VI:

Einzeldosisgaben	Verstärkung
30 sofort u. 30 weitere nach 2 Stunden	87,29 %

Dieser Wert ist statistisch signifikant ($p < 0,02$).

Einzeldosisgaben	Verstärkung
50 sofort u. 50 weitere nach 2 Stunden	65,3 %

Hier liegt der Wert hart an der Signifikanzgrenze ($p \approx 0,06$).

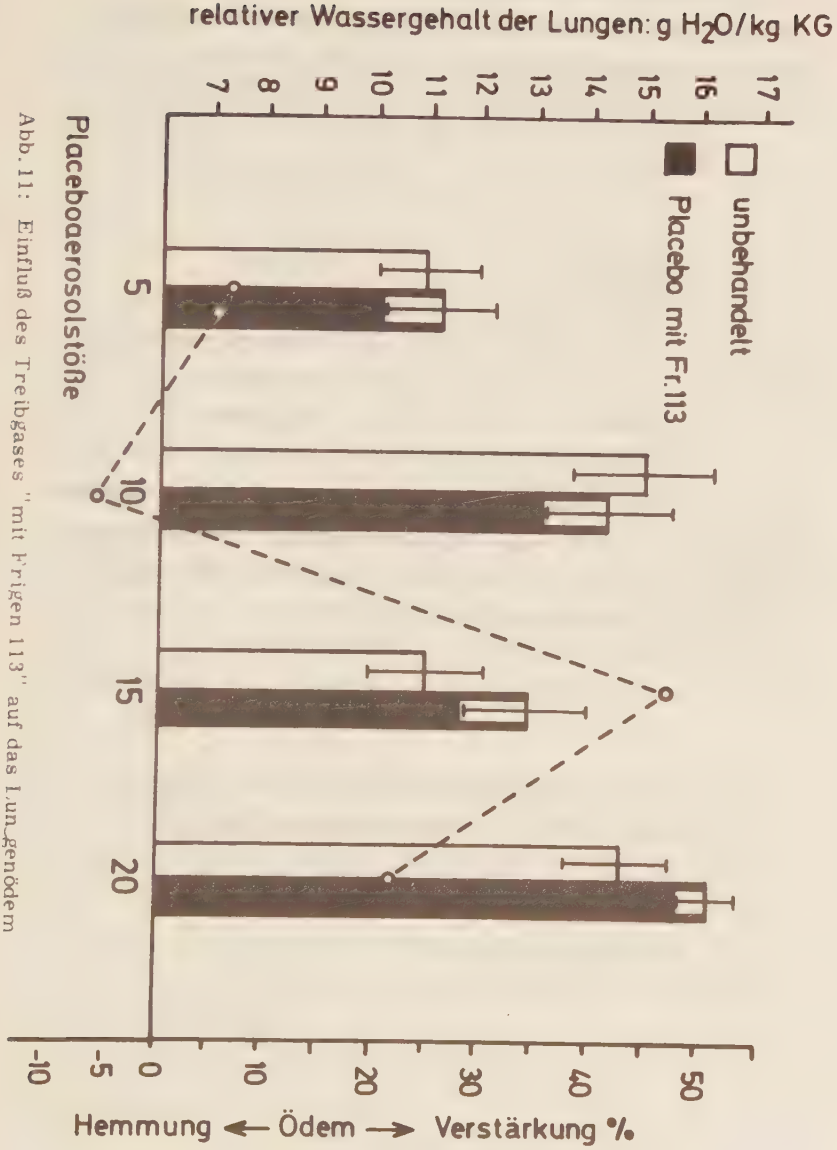


Abb. 11: Einfluß des Treibgases "mit Frigen 113" auf das Lungenödem bei Mäusen (Versuchsreihe VII)

In Versuchsreihe VII wurde der Einfluß des Treibgases (mit Frigen 113 = Placebo) des Auxilosons^{R} gegenüber unbehandelten Kontrollgruppen untersucht. Es fand sich, mit einer Ausnahme (statistisch nicht signifikant) Ödemverstärkung ($p > 0,05$) (Abb. 11):

Versuchsreihe VII:

Treibgaseinzeldosisgaben	Verstärkung	
5	6,4 %	
10	6,5 %	Hemmung
15	47,11 %	
20	22,13 %	

In einem weiteren Versuch (Versuchsreihe VIII) erwies sich eine Applikation von 10 Einzeldosisgaben Auxiloson^{R} gegen eine mit Treibgas (Placebo mit Frigen 113) durchgeführte Behandlung erwartungsgemäß als vorteilhaft (Abb. 10).

Versuchsreihe VIII:

Es fand sich eine signifikante Hemmung von 49,27 % ($p < 0,05$) bei 10 Einzeldosisgaben Auxiloson.

2. Applikation des Dosieraerosols Dexamethasonisonicotinat durch einen Trachealtubus bei Ratten

Die Ratten wurden mit ca. 8 ppm $COCl_2$ vergiftet (7,85 - 8,1). Der durchschnittliche Wassergehalt der Kontrollungen betrug 5,46 g H_2O/kg Körpergewicht. Der durchschnittliche Wassergehalt von normalen, gleichen, unvergifteten Tierlungen (10 Tiere) belief sich auf 2,86 g H_2O/kg Körpergewicht.

Die Behandlung erfolgte nach Tracheotomie in Narkose mit einem speziell von der Firma KARL THOMAE entwickelten Mikrodosieraerosol, das pro Dosisgabe die 10-fache Dexamethasonisonicotinatmenge = 1,25 mg des Auxilosons^R austreibt. Außerdem war hierin das Treibgas frei von Frigen 113. Für die Kontrollen wurde jeweils das entsprechende Treibgas (Placebo) verwendet. Hierdurch sollte der relativ hochvolumige Treibgasanteil bei hoher Dosierung verringert werden, da auf Grund der "Placeboversuche" (Versuchsreihe VII) mit Mäusen der Verdacht erweckt wurde, daß höhere Treibgaskonzentrationen ödemfördernd wirkten. Die Behandlungsdauer betrug bei allen Versuchen (mit Ausnahme der Versuchsreihe 3, bei der ja deren Variation untersucht wurde) 5 Minuten.

Bei Ermittlung der Dosiswirkung bei sofortiger Behandlung nach der Phosgenexposition (Versuchsreihe 1) ergab sich ein ähnliches Bild wie bei den entsprechenden Versuchen mit Mäusen (Versuchsreihe I). Die ödemhemmende Wirkung nahm dosisabhängig zu und verringerte sich nach weiterer Erhöhung der Dosis wieder (Abb. 12). Insgesamt ist die Ödemminderung aber geringer als bei Mäusen mit normaler Nasenatmung.

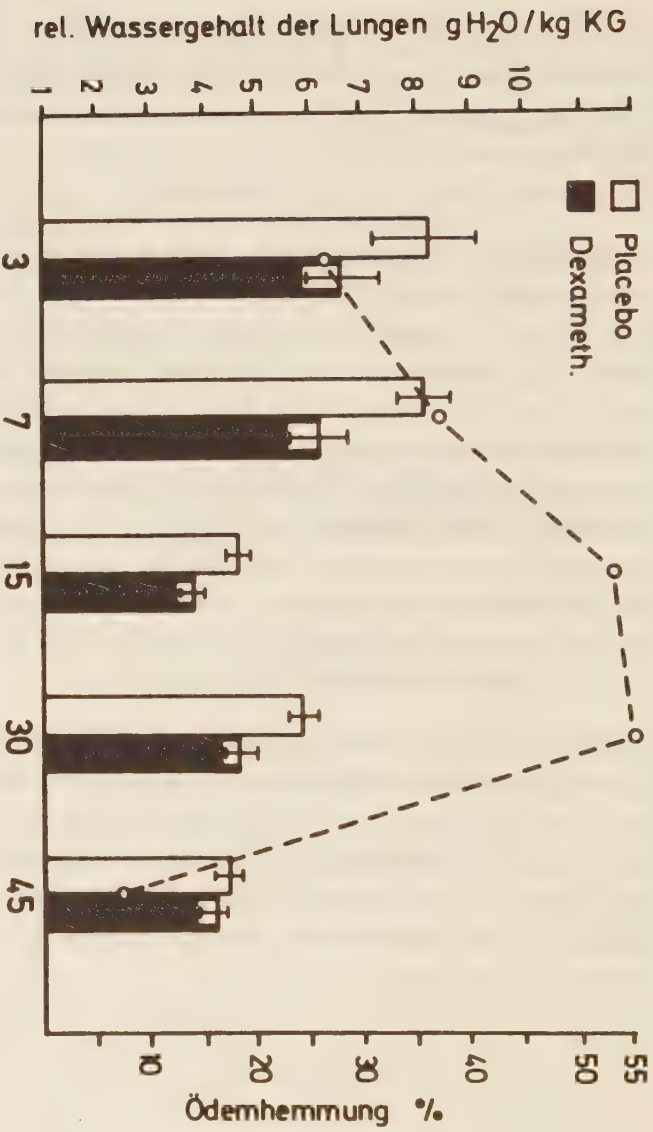


Abb. 12: Einfluß unterschiedlicher Dosen Dexamethasonisonicotinat auf das Ödem bei Ratten.

Applikationszeitpunkt sofort nach Vergiftung

(Versuchsreihe 1)

Versuchsreihe 1

Die einzelnen Werte sind bei Behandlung mit

Einzeldosisgaben	Hemmung	
3	26,16 %	
7	36,48 %	($p < 0,02$)
15	52,72 %	($p < 0,001$)
30	55,52 %	($p < 0,001$)
45	6,32 %	

Die Werte für 7, 15 und 30 Einzeldosisapplikationen sind statistisch signifikant, bzw. hochsignifikant.

Es wurde nun der Einfluß des Applikationszeitpunktes einer günstigen Dosis (15 Einzeldosisgaben bei 5-minütiger Behandlung) untersucht (Abb. 13):

Versuchsreihe 2

Einzeldosisgaben	Hemmung	
15 sofort nach Vergiftung	52,72 %	($p < 0,001$ vgl. Versuchsreihe 1)
15-1 Stunde nach Vergiftung	40,94 %	($p \approx 0,06$)
15-2 Stunden nach Vergiftung	7,09 %	($p \gg 0,05$)

Die ödemhemmende Wirkung nahm mit Vergrößerung des zeitlichen Abstandes: Vergiftung - Behandlung ab. Der Wert für die Behandlung nach 1-stündigem Intervall ist nahezu signifikant $p \approx 0,060$; der 2-Stundenintervallwert erreicht die Signifikanzgrenze bei weitem nicht.

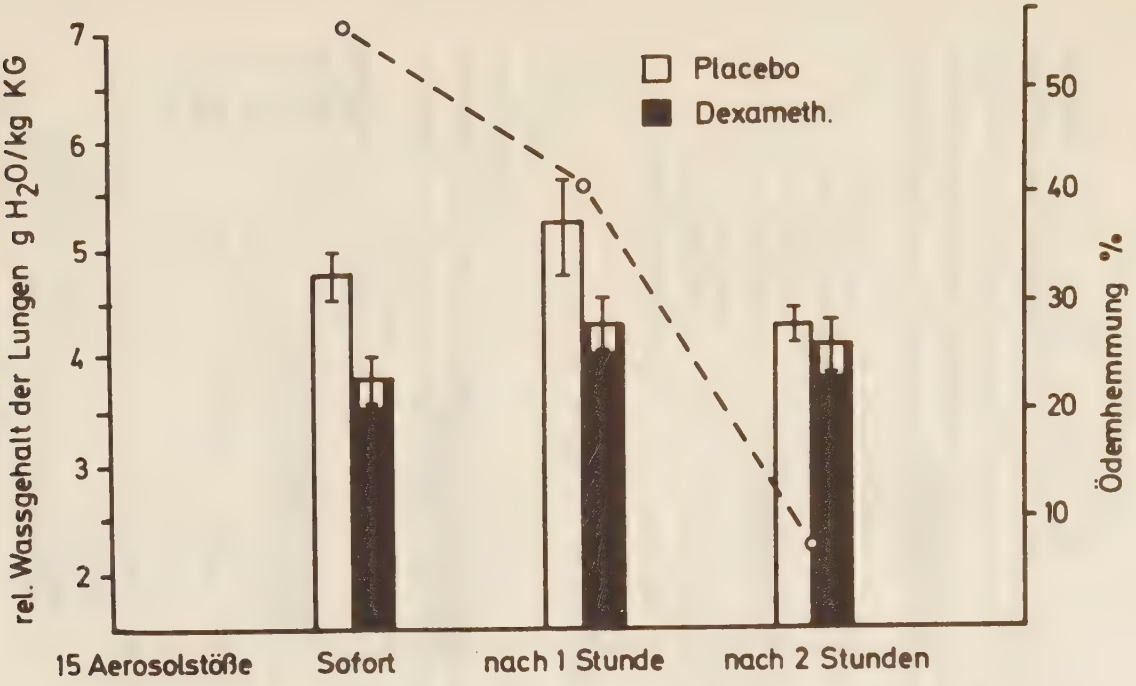


Abb. 13: Einfluß des Applikationszeitpunktes bei 15 Aerosolstößen Dexamethasonisonicotinat auf das Ödem bei Ratten (Versuchsreihe 2)

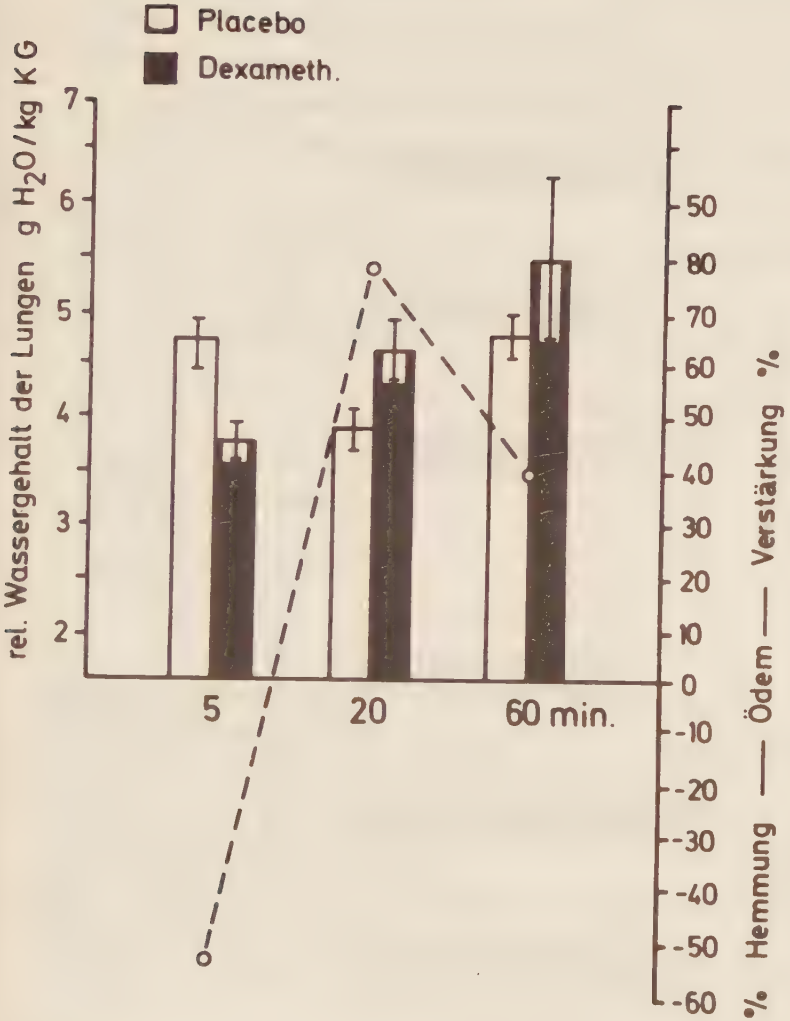


Abb. 14: Einfluß der Behandlungsdauer mit 15 Aerosolstößen Dexamethasonisonicotinat auf das Ödem bei Ratten. Behandlungsbeginn sofort nach Vergiftung (Versuchsreihe 3)

Aus Versuchsreihe 3 läßt sich ersehen, daß eine verlängerte Behandlungszeit, selbst wenn sie sofort nach der Phosgenvergiftung durchgeführt wird, keine guten Resultate (im Sinne einer Ödemhemmung) erbringt. Die Behandlung wurde mit 20 Minuten und 60 Minuten bei 15 Einzeldosisgaben, wobei alle 5 Minuten ein weiterer Applikationsstoß zur Aufrechterhaltung der Aerosolkonzentration erfolgte, durchgeführt (Abb. 14).

Zum Vergleich der 5-Minutenwert (Versuchsreihe 1).

Versuchsreihe 3

15 Einzeldosisgaben bei Minuten	Hemmung	
5	52,72 %	($p < 0,001$)
20	74,03 %	Verstärkung ($p > 0,05$)
60	36,59 %	Verstärkung ($p > 0,05$).

Da die Dauerbehandlung keine Vorteile zeigte, wurde die 5-minütige Applikation von 15 Einzeldosisgaben, intermittierend über verschiedene Zeiträume, untersucht (Versuchsreihe 4). Es wurden zuerst sofort nach Phosgenexposition 15 Dosisgaben innerhalb 5 Minuten appliziert. Im Intervall von 30 Minuten atmeten die Tiere normale Luft. Hierauf folgte eine erneute 5-minütige Behandlung mit 15 Dosiseinzelgaben. Dieses Schema wurde 1 Stunde, 2 Stunden und 3 Stunden lang durchgeführt. Die Ergebnisse sind nicht einheitlich und auch nicht statistisch signifikant (Abb. 15).

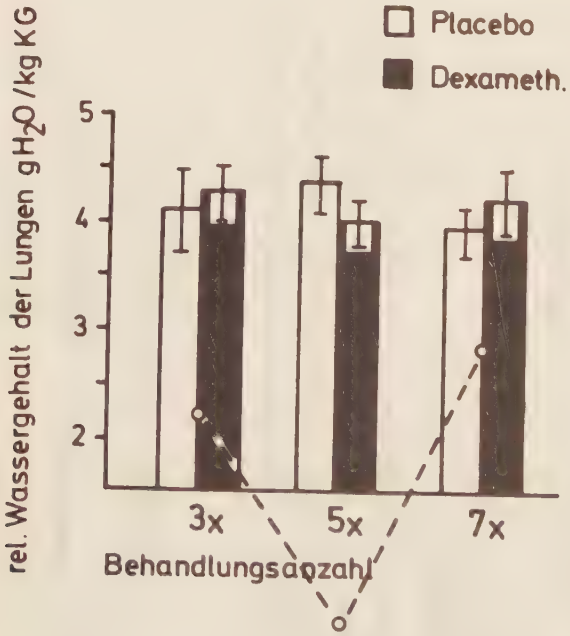


Abb. 15: Einfluß wiederholter Dexamethasonisonicotinattherapie mit je 15 Aerosolstößen auf das Ödem bei Ratten (Versuchsreihe 4)

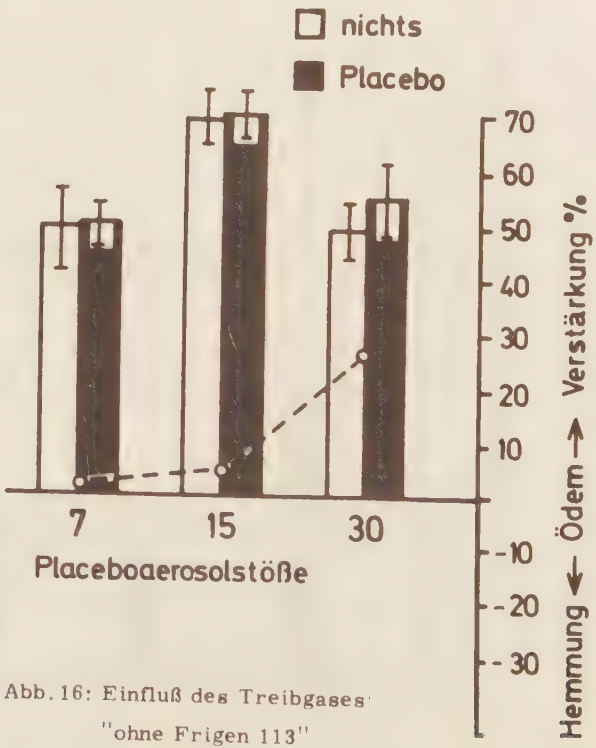


Abb. 16: Einfluß des Treibgases "ohne Frigen 113" auf das Ödem bei Ratten (Versuchsreihe 5)

Versuchsreihe 4

Intervallbehandlung	Hemmung	Verstärkung
3 x = 1 Stunde		12,39 %
5 x = 2 Stunden	23,33 %	
7 x = 3 Stunden		25,47 %

In Versuchsreihe 5 wurde der Einfluß des Treibgases (ohne Frigen 113) auf das Lungenödem untersucht. (Vergleich: Unbehandelte Kontrollgruppe). Die Applikation erfolgte sofort nach Phosgenexposition 5 Minuten lang mit wechselnden Dosen (Abb. 16).

Versuchsreihe 5

Treibgasapplikationen	Verstärkung
7	0,91 %
15	1,93 %
30	28,18 %

Signifikanz: $p \gg 0,05$.

Versuchsreihe 6 zeigt die zeitliche Ödementwicklung und Ödemhemmung bei Ratten, die sofort nach der Phosgenvergiftung mit 15 Einzeldosisgaben behandelt wurden. Kontrolle: Behandlung mit 15 Einzeldosisgaben Placebo = Treibgas ohne Frigen 113 (Abb. 17). Es stiegen die Wassergehalte der Kontrollungen von einer bis acht Stunden kontinuierlich stärker als die der behandelten Gruppe an. Nach einer und nach drei Stunden war die Wassergehaltsdifferenz noch sehr gering, nach fünf, sechs und acht Stunden groß. Mit der Ödemhemmung verhielt es sich genauso.

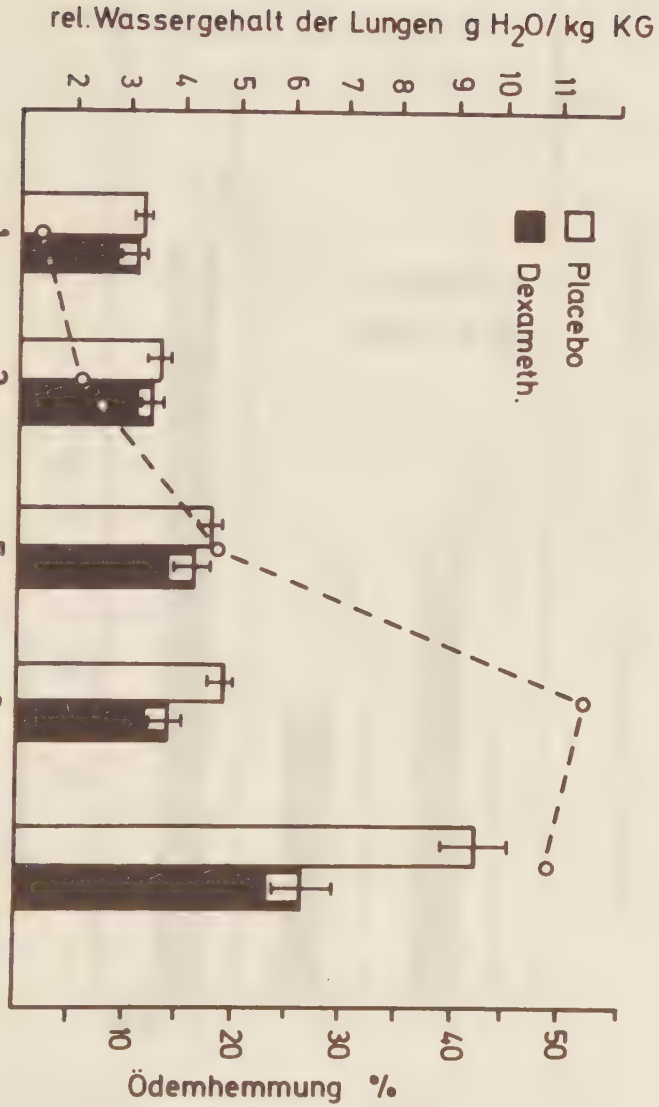


Abb. 17: Einfluß einer Therapie mit 15 Aerosolstößen Dexamethasonisonicotinat auf die Ödementwicklung bei Ratten.

Applikationszeitpunkt: sofort nach Vergiftung (Versuchsreihe 6)

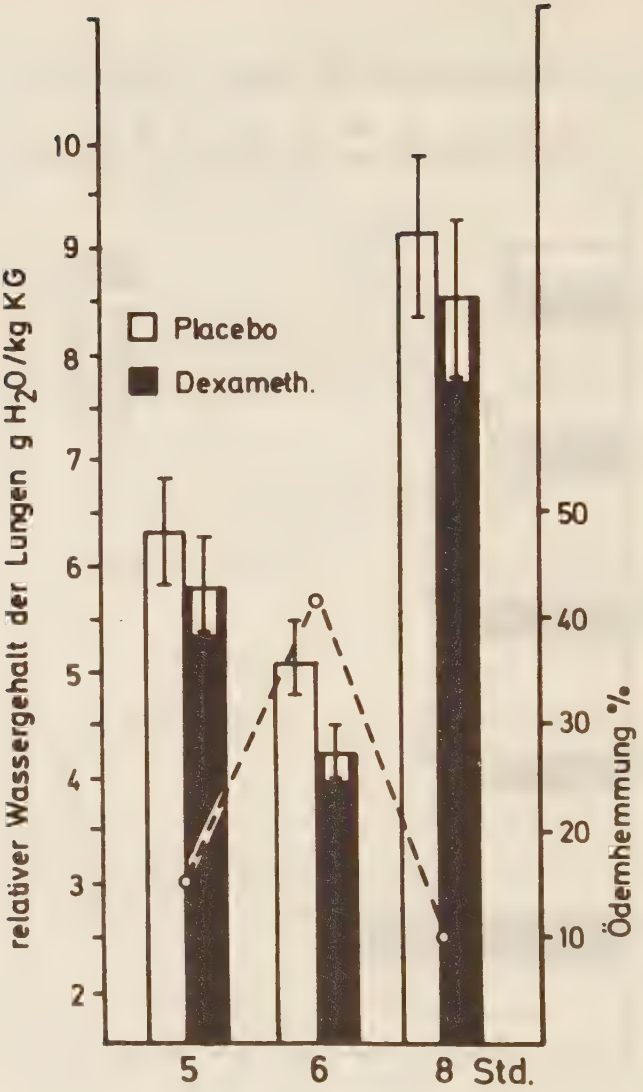


Abb. 18: Einfluß einer Therapie mit 15 Aerosolstößen Dexamethasonisonicotinat auf die Ödementwicklung bei Ratten. Applikationszeitpunkt: 1 Stunde nach Vergiftung (Versuchsreihe 7)

Versuchsreihe 6

Tod nach Stunden	Hemmung
1	2,9 %
3	5,97 %
5	17,28 %
6	52,72 %
8	49,25 %

Die 6- und 8-Stundenwerte sind hochsignifikant: $p < 0,001$.

In Versuchsreihe 7 wurde ebenfalls die Lungenödementwicklung, jedoch bei Behandlung eine Stunde nach Phosgenexposition, untersucht. Die Ergebnisse (Abb. 18) sind nicht so überzeugend wie in Versuchsreihe 6; außerdem ließen sich die Signifikanzschranken nicht überschreiten. Nur der 6-Stundenwert liegt hart an der Grenze zur Signifikanz.

Versuchsreihe 7

Tod nach Stunden	Hemmung
5	14,85 % ($p > 0,05$)
6	40,94 % ($p \approx 0,05$)
8	9,61 % ($p > 0,05$)

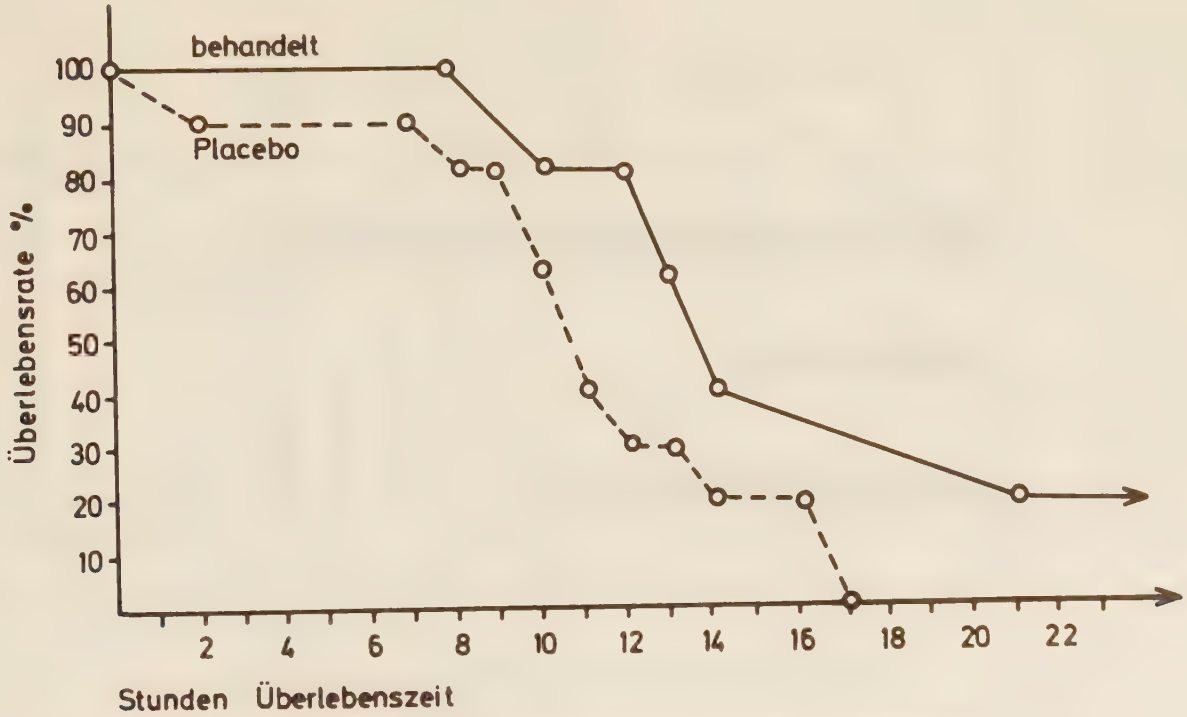


Abb. 19: Einfluß der Dexamethasonisonicotinattherapie mit 15 Aerosolstößen sofort nach Vergiftung auf Letalität und Überlebenszeit bei Ratten (Versuchsreihe 8)

In Versuchsreihe 8 wurde untersucht, inwieweit eine Überlebenszeitverlängerung und Letalitätsverringerung unter der sofortigen Behandlung mit 15 Einzeldosisgaben Dexamethasonisonicotinat erreicht werden kann. Es wurde jeweils der Sterbezeitpunkt registriert und verglichen, wieviele Tiere je Gruppe überlebten (Abb. 19). Es zeigte sich eine Letalitätsverminderung, denn es überlebten 2 behandelte Tiere die 36-Stunden-Grenze. Die Kontrolltiere starben alle. Die Überlebenszeit wurde unter Therapie insgesamt deutlich verlängert. Nach 22 Stunden starb die letzte Ratte der behandelten Gruppe (abgesehen von den zwei überlebenden Tieren); nach 17 Stunden die letzte der "Placebogruppe". Nach 11 Stunden lebten von den 10 behandelten noch 8, während die "Placebogruppe" noch 4 Tiere umfaßte. Dieser Versuch wurde bei der für diese Ratten letalen Phosgenkonzentration von 10, 9 ppm durchgeführt.

χ^2 = 2, 2 für die Letalitätsbestimmung. Dieser Wert ist statistisch nicht signifikant.

3. Applikation des Dosieraerosols Dexamethasonisonicotinat durch einen Orotrachealtubus bei Kaninchen

Um das Aerosol möglichst verlustfrei und sicher in die Lunge bringen zu können, wurde eine Zehnergruppe Kaninchen zur Behandlung intubiert. Es wurden jedem der 5 zu behandelnden Tiere 6 Einzeldosen zu je 1,25 mg Dexamethasonisonicotinat (ohne Frigen 113) sofort nach 30-minütiger Phosgenexposition von 30 ppm appliziert. Die Kontrolltiere erhielten 6 entsprechende Dosen Treibgas (Placebo ohne Frigen 113). Die Lungen wurden 6 Stunden nach Exposition untersucht.

6 Einzeldosisgaben	46,4 % Hemmung ($p < 0,005$)

Der normale Wassergehalt der Kaninchenlungen wurde an Hand von 3 Tieren zu 3,96 g H_2O/kg Körpergewicht bestimmt. Der Wassergehalt der vergifteten "placebobehandelten" Tierlungen lag bei 16,46 g H_2O/kg Körpergewicht; der der corticoidbehandelten Tiere bei 10,66 g H_2O/kg Körpergewicht (Abb. 20).

Die Hemmung war sehr gut und hochsignifikant. Sie betrug 46,4 %.

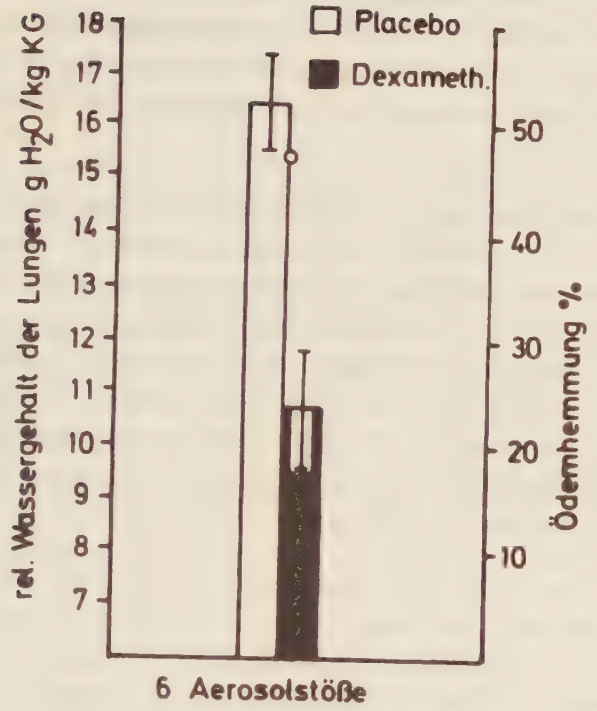


Abb. 20: Einfluß von 6 Aerosolstößen Dexamethasonisonicotinat sofort nach Vergiftung auf das Ödem bei Kaninchen

D. DISKUSSION

Bei der Beurteilung tierexperimenteller Untersuchungen sind verschiedene Faktoren, die vergleichende Abschätzungen der Ergebnisse erschweren, zu erwähnen. Nur unter Elimination bzw. größtmöglicher Einschränkung dieser Störmomente sind die Resultate vergleichbar.

So wurde in der vorliegenden Arbeit versucht, störende Einflüsse von Seiten der Versuchstiere zu vermeiden. Es wurden deshalb nur Versuchsgruppen von Tieren des gleichen Stammes und gleichen Geschlechts, die unter identischen Bedingungen gehalten und gemeinsam der Gasexposition unterworfen waren, verwendet. Die Körpergewichte der Tiere wichen in der Mehrzahl nur gering voneinander ab. Bei dem Versuch mit Kaninchen jedoch waren größere Gewichtsdifferenzen aufgetreten. Altersunterschiede der Tiere konnten nicht ganz ausgeschlossen werden.

Problematisch in der Beurteilung war bei den Versuchen mit Ratten die unumgängliche Narkose mit Pentobarbital, um die Tracheotomie vornehmen zu können, da bekannt ist, daß Narkotica allein das Lungenödem (z. B. nach Adrenalin) günstig zu beeinflussen vermögen (LUISADA 1928). Es wurden jedoch stets die Kontrolltiere mitnarkotisiert, so daß dieser Effekt bei der Kontrollgruppe und dem behandelten Tiermaterial etwa gleich war, wenn man von der unterschiedlichen Narkosedauer trotz gleicher Dosierung (bis zu einer halben Stunde Differenz) innerhalb des gesamten Tierkollektivs absieht. Zu bedenken ist jedoch der Effekt, der hierbei durch die unterschiedliche Ruhigstellungsdauer allein hervorgerufen wird. Von LAQUEUR u. MAGNUS (1921) und FLURY u. ZERNIK (1931) wurde nämlich der positive Einfluß der absoluten Ruhigstellung auf Reizgaslungenödeme beschrieben. Dieser Störfaktor machte sich

in unseren Versuchen sehr deutlich durch große Schwankungen der Einzelwerte innerhalb der Versuchsgruppen, aber auch zwischen verschiedenen Versuchsgruppen bemerkbar. Damit wird die Basis für den Nachweis therapeutisch günstiger Wirkungen schlechter; die gefundenen Ödemhemmungen sind daher auch durchwegs geringer als bei (wachen) Mäusen.

Die orotracheale Intubation bei Kaninchen und die Tracheotomie mit endotrachealer Intubation bei Ratten wurde stets auch bei den Kontrolltieren angewendet, so daß die vergleichende Beurteilung hierdurch nicht gestört wurde. ANDRIEU u. Mitarb. (1959), sowie auch andere Autoren konnten nämlich zeigen, daß durch Tracheotomie und künstliche Beatmung allein eine günstige Wirkung auf Reizgaslungenödeme ausgeübt wird. Auch wurde streng auf gleich starke Vergiftungen unter den einzelnen Versuchstiergruppen geachtet. Abweichungen bis zu $\pm$ 0,5 ppm vom gewünschten Wert wurden nicht überschritten. Sie können als unerheblich gelten (max. 6 %). Außerdem wurde der zeitliche Ablauf der Versuche immer gleichgehalten.

Zunächst wurde bei Mäusen die Dosiswirkung des Originaldosieraerosols Auxiloson^{R}, möglichst frühzeitig nach der Phosgenvergiftung verabreicht, untersucht. Es zeigte sich, daß durchwegs dosisabhängige Ödemhemmungen auftraten. Die günstigsten Resultate wurden bei einer Wirkstoffkonzentration zwischen ca. 1,15 mg und 10 mg/l Atemluft erzielt. Dies veranschaulichen die einzelnen Ödemhemmungswerte nicht auf Anhieb deutlich. Hierzu muß gesagt werden, daß in den Fällen mit niedriger Hemmung im hohen Dosisbereich die Phosgenvergiftung etwas stärker war als bei den Versuchen mit starker Hemmung. Dies ist an den hohen Lungengewichten der Kontrolltiere erkennbar. Deshalb fallen hier auf Grund der rechnerischen Ermittlung der Ödemhemmung diese Werte relativ gering aus. Die Ursache der unterschiedlichen Vergiftungsstärke der

einzelnen Versuchsgruppen dürfte wohl auf Steigerung der Atmung während der Gasexposition zurückzuführen sein. Wahrscheinlich waren einzelne Gruppen durch äußere Einflüsse erregt.

Zur Erzielung obiger Resultate durfte die spontane Luftzufuhr zum Behandlungskästchen nicht unterbrochen werden. Bei gleicher Versuchsanordnung, jedoch unterbundener Frischluftzufuhr während der Behandlung, resultierten zum Teil sehr erhebliche Ödemverstärkungen. Als Ursache hierfür müssen Toxizität des Treibgases Frigen 113 und Sauerstoffuntersättigung der Atemluft in Erwägung gezogen werden. Entsprechende Versuche zur Ermittlung der Toxizität des Treibgases mit Frigen 113 ergaben ebenfalls erhebliche Ödemverstärkungen. Hierbei war die Luftzufuhr zum Applikationskästchen nicht unterbrochen. Diese Ergebnisse sind verständlich angesichts der hohen Treibgaskonzentrationen im Behandlungskästchen. So wurden pro Aerosolstoß Treibgaskonzentrationen um 13 000 ppm erzeugt. Bei den untersuchten Dosen werden also, rein rechnerisch, bis zu $6,5 \cdot 10^5$ ppm (bei 50 Aerosolstößen) erreicht, das heißt, daß über die Hälfte Treibgas bzw. Treibgas und Dexamethasonisonicotinat im Behandlungskästchen enthalten sind. Bei Frischluftzufuhr dürfte jedoch ein nicht unerheblicher Teil entweichen und durch Frischluft ersetzt werden. Hierbei erfolgt bedauerlicherweise auch eine Verminderung der Dexamethasonisonicotinatkonzentration.

Um diese Schwierigkeiten zu vermeiden, wurde bei den Versuchen mit Ratten und Kaninchen stets ein Dosieraerosol mit 10-fachem Corticoidausstoß und Frigen-113-freiem Treibgas verwendet. Hierdurch konnte ein günstigeres Verhältnis von Treibgas zu Wirkstoffanteil erreicht werden.

Von CHRISTOFANO u. Mitarb. (1969) wurden bei Arbeitern, die mit Frigen 113 Umgang hatten, über längere Zeit (40 Stunden-Arbeitswoche) Beobachtungen und Untersuchungen vorgenommen. Es

konnten hier keine Vergiftungssymptome festgestellt werden. Die Frigen 113 Konzentrationen lagen jedoch um ein Vielfaches niedriger als in unseren Versuchen. Es ist jedoch möglich, daß sich die an sich geringe lokale Reizwirkung des Frigens bei durch Reizgas vorgeschädigter Lunge nachteilig im Sinne einer Ödemverstärkung bemerkbar macht.

Die besten Ödemhemmungen bei Versuchen mit Mäusen zeigte die prophylaktische Therapie. Die Behandlungsergebnisse verschlechterten sich bei mehrmaliger Behandlung - wohl als Folge des starken Streß - und bei Therapie, die nicht unmittelbar nach der Vergiftung vorgenommen wurde. Hier kann vermutet werden, daß der Wirkstoff infolge des bereits eingetretenen interstitiellen Ödems entweder nicht mehr den Ort der Wirkung erreicht oder die bereits eingetretene Sekundärschädigung der Kapillaren zu weit fortgeschritten ist.

In Übereinstimmung mit den Versuchen bei Mäusen konnten bei Ratten durch Behandlung sofort nach der Vergiftung gute Ödemhemmungen erzielt werden. Erst bei Dosierungen, bei denen die Treibgaskonzentrationen ca. 50 000 ppm erreichten, war eine geringere Ödemhemmung festzustellen. Versuche mit bloßem Frigen-113-freiem Treibgas bestätigten die ungünstige Wirkung derartig hoher Konzentrationen auf das toxische Lungenödem.

Die günstigste therapeutische Dosis lag zwischen 1, 64 mg und 3, 28 mg Dexamethasonisonicotinat pro Liter Atemluft. Hierbei herrschten Treibgaskonzentrationen zwischen 17 000 und 34 000 ppm. Diese Wirkstoffdosis war jedoch nur bei Behandlung sofort nach der Vergiftung am wirkungsvollsten. Erfolgte die Therapie eine oder zwei Stunden nach der Phosgenexposition, so war ein sehr starker Rückgang der ödemhemmenden Wirkung festzustellen. Entsprechendes ergaben auch die Versuche mit Mäusen. Der Schutz

der sofortigen Behandlung erreichte nach 6 Stunden sein Maximum und fiel nach 8 Stunden geringfügig ab. Wurde die Therapie erst eine Stunde nach der Vergiftung durchgeführt, so war der ödemhemmende Effekt 8 Stunden nach der Phosgenexposition nur noch sehr gering.

Eine verlängerte Behandlungsdauer (20 und 60 Minuten) ergab Ödemverstärkungen. Ebenso ungünstig wirkte sich eine mehrmalige Therapie aus.

Insgesamt gesehen waren nur gute Ergebnisse zu erzielen, wenn die Behandlung sofort nach der Vergiftung erfolgte, nur kurz dauerte (5 Minuten) und die Dosis bzw. Treibgaskonzentration nicht zu hoch war.

Im Überlebensversuch zeigte sich eine nicht signifikante Verringerung der Letalität und eine Verlängerung der Überlebenszeit. Es wurden jedoch die Spätfolgen der Phosgenvergiftung, wie Bronchiolitis obliterans, nicht näher untersucht.

Der Versuch mit Kaninchen mit orotrachealer Dexamethasonisonicotinatapplikation ergab trotz geringer Versuchstierzahl ebenfalls gute und statistisch hochsignifikante Ödemminderungen. Dies ist auf die günstige und schonende Behandlungsweise zurückzuführen.

Die Wirksamkeit einer lokalen inhalativen Therapie mit nicht resorbierbaren Glucocorticoiden beim Reizgaslungenödem bestätigen den bereits 1959 von HENSCHLER u. REICH angenommenen Wirkungsmechanismus dieser Substanzen. Die damaligen Untersuchungen ließen an einen direkten Angriff an der Lungenkapillarwand denken.

Auf Grund der Untersuchungen von BOTTKE u. GÜNTHNER (1964), WEIST u. Mitarb. (1966) und LAUMEN (1967, 1968), nach denen eine Resorption des Dexamethasonisonicotinats bei lokaler Applika-

tion nicht erfolgt, wird diese Theorie über den Wirkungsmechanismus der Glucocorticoide beim Reizgaslungenödem weiter gefestigt.

Für die Behandlung menschlicher Reizgasvergiftungen haben die herkömmlichen Methoden jedoch deshalb nicht ihren Wert verloren. Es sollte angesichts der Schwere dieser Erkrankungen die inhalative Therapie nur als wirksame Zusatzmaßnahme ergriffen werden.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Nachdem bereits zahlreiche frühere experimentelle und klinische Untersuchungen den Wert einer enteralen und parenteralen Behandlung von Reizgaslungenödemen mit Glucocorticoiden gezeigt hatten, wurde in der vorliegenden Arbeit an Hand tierexperimenteller Versuche festgestellt, ob die Therapie mit einer lokalen, inhalativ verabreichten Dexamethasonisonicotinatapplikation in Form des Mikrodosieraerosols Auxiloson^{R} der Firma KARL THOMAE bei Phosgenvergiftungen nutzbringend ist.

Es wurden weibliche Mäuse mit subletalen Phosgenvergiftungen mit Auxiloson^{R} behandelt und 6 Stunden nach der Vergiftung die Lungenwassergehalte als Maß für das Reizgaslungenödem bestimmt. Im Vergleich zu unbehandelten Kontrolltieren konnten Ödemhemmungen bis zu 80 % bei prophylaktischer Therapie sowie bei Behandlung möglichst frühzeitig nach der Vergiftung bis zu 57 % festgestellt werden. Verspätete Verabfolgung des Glucocorticoids erwies sich als weniger wirksam, eine mehrfache sogar als ödemverstärkend. Eine Prüfung der Treibgaswirkung (Frigen 113) des Auxilosons auf das Reizgaslungenödem ergab eine Verstärkung desselben. In wieweit sich hier toxischer und hypoxischer Effekt überlagerten, blieb offen.

Bei den Untersuchungen mit männlichen Ratten, die mittels endotrachealer Intubation mit einer besonderen Modifikation des Auxilosons, das die 10-fache Wirkstoffmenge pro Applikationsstoß freisetzt, behandelt wurden, zeigten sich ähnliche Ergebnisse (55 % Hemmung). Auch hier war die frühzeitige Therapie am wirkungsvollsten. Eine verspätete Behandlung erwies sich als weniger vorteilhaft und die wiederholte Auxilosonverabreichung sogar als ödemverstärkend. Ebenso schädlich war eine längere Behandlung von 20 und 60 Minuten. Im Letalitätsversuch zeigte sich eine Verringerung der Letalität und eine Verlängerung der Überlebenszeit.

Ein Versuch mit Kaninchen, bei dem die Auxilosonverabreichung mittels orotrachealer Intubation erfolgte, ergab ebenfalls eine starke Lungenödemhemmung von 46 %.

Insgesamt gesehen erwies sich die inhalative Dexamethasonisonicotinattherapie des Reizgaslungenödems im Tierversuch dann als erfolgreich, wenn die Behandlung prophylaktisch oder frühzeitig nach der Phosgenvergiftung erfolgte und kurzdauernd durchgeführt wurde. Auf Grund der schweren Resorbierbarkeit der Wirksubstanz bestätigte sich der schon früher vermutete Angriffspunkt der Glucocorticoide an den Lungenkapillaren selbst.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. D. Henschler für die Überlassung des Themas, die Möglichkeit, die Arbeit am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Würzburg ausführen zu können, sowie für seine stets wertvollen Anregungen und Ratschläge.

F. LITERATURHINWEISE

ANDRIEU, G., P. MERIEL, CH. GRÈCES-RUEFF, L. LARENG et J. M. SUC	Efficacité de la trachéotomie et de la réspiration contrôlée dans un cas d'intoxication par le phosgène. Arch. Mal. Prof. 20, 778 (1959)
BAADER, E. W.	Ber. Tagg. staatl. Gew. Ärzte, Deutschl. (1952)
BARACH, A. L.	Treatment of pulmonary edema due to gas poisoning in war and in civilian life, with special reference to use of positive-pressure respiration. New Engl. J. Med. 230, 216 (1944)
BARACH, A. L., J. MARTIN and M. ECKMANN	Positive pressure respiration and its application to treatment of acute pulmonary edema, Ann. Int. Med. 12, 754 (1938)
BIELSKI, J.	Phosgene poisoning in charging fire-extinguish with carbontetrachloride. Med. Pracy 16, 57 (1965)
BOTTKE, H. und W. GÜNTHNER	Zur Inhalationsbehandlung des asthmatischen Syndroms mit Kortikoiden. Med. Klinik 59, 1981 (1964)
CHRISTOFANO, E. E., J. B. BRYANT and J. M. TROWELL	Human exposures to 1, 1, 2 - trichloro - 1, 2, 2 trifluoro ethane. Conference Programm Amer. industr. Hyg. Ass. J. 30, 134 (1969)
DIRNAGL, K.	Unveröffentl. Mitteilungen

ENGELHARDT, G. — Untersuchungen über die Wirkungsstärke des Pyridin - 4 - carbonsäure - (dexamethason - 21') - esters im Tierexperiment. Arzneimittelforschung 13, 588 (1963)

ENGLISH, J. M., M. B., CH. B. — A Case of Probable Phosgene Poisoning. Brit. med. J. 1, 38 (1964)

EVERETT, E. D. and E. L. OVERHOLT — Phosgene poisoning. J. Am. med. Ass. 205, 243 (1968)

FLURY, F. und ZERNIK, F. — Schädliche Gase, Springer-Verlag, Berlin 1931

GAILITIS, J., L. E. BURNS and J. B. NALLY — Silo-Filler's Disease, report of a case. New Engl. J. Med. 258, 543 (1958)

GEIGY, J. R. — Wissenschaftl. Tabellen, 6. Aufl. Copyright 1960 by J. R. Geigy A. G. Basel

GERRITSEN, W. B. and C. H. BUSCHMANN — Phosgene Poisoning caused by the Use of Chemical Paint Removers containing Methylene Chloride in ill-ventilated Rooms heated by Kerosene Stoves. Brit. J. industr. Med. 17, 187 (1960)

GREGORY, A. R. — Inhalation Toxicology and Lung Edema Receptor Sites. Am. indust. Hyg. Ass. J. 31, 454 (1970)

HARDY, G.C. und A.L. BARACH — Positive pressure respiration in treatment of irritant pulmonary edema due to chlorine gas poisoning. J. Am. med. Ass. 128, 359 (1945)

HEGLER, C. — Über eine Massenvergiftung durch Phosgengas in Hamburg. Dtsch. Med. Wschr. 54, 1551 (1928)

HENSCHLER, D. — Vergiftungen durch Kohlenoxyd, Blausäure und Reizgase. Die Therapiewoche 13, 382 (1963)

HENSCHLER, D. — Versuche zur Therapie von Reizgaslungenödemen. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 236, 197 (1959)

HENSCHLER, D. — Ätiologie, Pathogenese und Grundlagen der Therapie toxischer Lungenödeme. Katastrophenmedizin Heft 4, S. 9 (1966)

HENSCHLER, D., F. AMEND und A. JÜTTNER — Die Wirkung von Silikonaerosolen auf Reizgaslungenödeme. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 239, 288 (1960)

HENSCHLER, D., E. HAHN und W. ASSMANN — Wirkungsbedingungen einer Toleranzsteigerung bei wiederholter Einatmung von Lungenödem erzeugenden Reizgasen. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 249, 325 (1964)

HENSCHLER, D. und K.O. JACOB — Prednisolon zur Therapie von Reizgaslungenödemen. Klin. Wschr. 36, 684 (1958)

HENSCHLER, D. und W. MEYER — Hemmung toxischer Lungenödeme und des Verbrennungsödems durch Tris-(hydroxymethyl) aminomethan. Klin. Wschr. 40, 264 (1962)

HENSCHLER, D. und W. MEYER — Experimentelle Grundlagen zur Behandlung toxischer Lungenödeme mit Tris-(hydroxymethyl) aminomethan Z. ges. exp. Med. 136, 191 (1962)

HENSCHLER, D. und E. REICH — Zum Mechanismus der ödemhemmenden Wirkung von Prednisolon bei toxischen Lungenödemen. Klin. Wschr. 37, 716 (1959)

HENSCHLER, D. und W. ROSS — Prüfung ödem- und entzündungshemmender Stoffe am Modell toxischer Lungenödeme. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 241, 159 (1961)

IVANHOE, F. and F. H. MEYERS — Phosgene poisoning as an example of Neuroparalytic Acute Pulmonary Edema: The Sympathetic vasomotor Reflex involved. Dis. Chest 46, 211 (1964)

JOYNER, R. E. und E. G. DUREL — Accidental liquid chlorine spill in a rural community. J. Occup. Med. 4, 152 (1962)

KLEINFELD, M. — Acute Pulmonary Edema of Chemical Origin. Arch. Envir. Health 10, 942 (1965)

KUSCHINSKY, G. und H. LÜLLMANN — Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie 3. Auflage, Thieme Verlag (1967)

LACHNIT, V. — Zur Therapie der Reizgasvergiftungen Zbl. Arbeitsmed. 8, 177 (1958)

LAMOUROUX, A. — On a New Specific Colorimetric Reaktion for Phosgene Chem. Pouders 38, 383 (1956)

LAQUEUR, E. und R.C. MAGNUS — Experimentelle und theoretische Grundlagen zur Therapie der Phosgenerkrankung. Z. ges. exp. Med. 13, 200 (1921)

LAUMEN, F. — Nebennierenrindenhormon-Inhalationsbehandlung bei Tuberculose und bei der Sarkoidose Boeck. Beiträge zur Klinik und Erforschung der Tuberkulose und der Lungenkrankheiten. 135, 27 (1967)

LAUMEN, F. — Untersuchungen der Serumcortisol-Spiegel und der Gesamtcorticoidausscheidung im Harn nach Inhalation von Dexamethason - 21 - isonicotinat bei Tuberculösen und Schwangeren. Beiträge zur Klinik und Erforschung der Tuberkulose und der Lungenkrankheiten. 138, 56 (1968)

LOWRY, Th. und L. M. SCHUMAN — Silo-Filler's Disease - A Syndrome Caused by Nitrogen Dioxide. J. Am. med. Ass. 162, 153 (1956)

LUISADA, A.A. — Beitrag zur Pathogenese und Therapie des Lungenödems und des Asthma cardiale. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 132, 313 (1928)

LUISADA, A.A. and L. CARDI — Acute pulmonary edema. Pathology, physiology and clinical management. Circulation, 13, 113 (1956)

MACPHERSON, W.G. — History of the Great War. Vol. II. His Maj. Stat. Off., London (1923)

MALY, U. — Experimentelle Untersuchungen zum Einfluß der intermittierenden Überdruckbeatmung auf toxische Lungenödeme. Med. inaug. Diss. Würzburg 1970

MILLER, W.F. und SPROULE, B.J. — Studies on the role of intermittent inspiratory positive pressure oxygen breathing. Dis. Chest 35, 469 (1959)

NOE, J.T. — Therapy for chlorine gas inhalation. Industr. Med. Surg. 32, 411 (1963)

PRASAD, B.N. — Role of Prednisone in Acute Pulmonary Edema. Arch. int. pharmacodyn. 114, 146 (1958)

PUNTE, C.L. and E.I. OWENS — Effect of antifoaming compounds on mortality and pulmonary edema. Industr. Med. Surg. 27, 313 (1958)

SPOLYAR, L. W., J. F. KEPPLER and H. G. PORTER — Cadmium Poisoning in Industry: Report of Fife Cases, Including One Death. I. Industr. Hyg. Toxicol. 26, 232 (1944)

STOKINGER, H. E. — New Concepts and Future Trends in Toxicology. Amer. industr. Hyg. Ass. J. 23, 8 (1962)

STRAUB, W. — Massenvergiftung durch verbrennende Röntgenfilme Münch. med. Wschr. 25, 1049 (1929)

THER, L. — Grundlagen der experimentellen Arzneimittelforschung. Wiss. Verlagsgemeinschaft m. b. H. Stuttgart (1965)

THIESS, A. M. und P. J. GOLDMANN — Ist die Phosgenvergiftung noch ein arbeitsmedizinisches Problem? Zentralblatt für Arbeitsmed. 18, 132 (1968)

TILLING, W. u. B. KNICK — Pharmakodynamische Corticosteroidtherapie des akuten toxischen Lungenödems. Med. Klin. 55 II, 1533 (1960)

UNDERHILL, F. P. — The Lethal War Gases. Yale University Press, New Haven (1920)

VITTING, G. — Beeinflussung von Mortalität und Spätfolgen akuter Reizgasvergiftungen durch Prednisolon u. Tetrazyklin. Med. inaug. Diss. Würzburg 1963

WEIST, F., L. ZICHA, F. WOLF u. CH. SAUERBREY — Experimentelle Untersuchungen über Eiweißbindung sowie Resorption von Dexamethason - Isonicotinsäure-ester nach inhalativer und rectaler Applikation. Arzneimittelforschung 16, 667 (1966)

ZICHA, L. u. B. ULRICH — Vergleichende Untersuchungen über den eosinopenischen Effekt von Glucocorticoiden nach oraler und inhalativer Applikation. Arzneimittelforschung 14, 1045 (1964)

Lebenslauf

Am 3. April 1945 wurde ich in Bad Neustadt als Sohn des Bezirks-Kaminkehrermeisters Josef Brand und seiner Ehefrau Anna geboren.

Nach dem Umzug nach Bad Kissingen besuchte ich dort von 1951 bis 1955 die Volksschule und anschließend bis 1964 das Realgymnasium, an dem ich im gleichen Jahr das Abitur machte.

Das Medizinstudium begann ich mit dem Wintersemester 1964/65 an der Universität Würzburg, wo ich 1967 das Physikum ablegte und - nach zwischenzeitlichem einjährigem Studium an der Medizinischen Akademie Lübeck - 1970 das Medizinische Staatsexamen machte.

Einen Teil meiner Medizinalassistentenzeit leistete ich bisher an einer Klinik in Bad Kissingen ab.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Peter Brand

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80